Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. Walter Schulte)
und dem Psychiatrischen Landeskrankenhaus Zwiefalten
(Direktor: Reg. Medizinaldirektor Dr. Krietsch)

Kephale Kreislaufänderungen nach Gabe von Neuroleptika in höherem Lebensalter

Einsatz der Ophthalmodynamographie in Verbindung mit der elektronischen Datenverarbeitung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Bernd Bornscheuer
aus Detmold

1971

Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. Walter Schulte)
und dem Psychiatrischen Landeskrankenhaus Zwiefalten
(Direktor: Reg. Medizinaldirektor Dr. Krietsch)

Kephale Kreislaufänderungen nach Gabe von Neuroleptika in höherem Lebensalter

Einsatz der Ophthalmodynamographie in Verbindung mit der elektronischen Datenverarbeitung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Bernd Bornscheuer
aus Detmold

1971

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Mayer

1. Berichterstatter: Provatdozent Dr. J. Finke
(Professor Dr. Dr. h.c. W. Schulte)

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Jakob

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

0. INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1. Fragestellung		1
2. Methode		3
2.1	Allgemein	3
2.2	Aufbau der klinischen Untersuchung	4
2.3	Durchführung	5
2.4	Dokumentation	7
2.5	Statistische Auswertung	9
	2.51 Allgemein	9
	2.52 Problemanalyse f. EDV-Einsatz	10
	2.53 EDV-Programm	12
	2.54 Zur Anwendung der EDV	13
3. Patienten		15
4. Ergebnisse		17
	4.01 Allgemein	17
	4,02 Druckwerte und Pulsfrequenz	17
	4.03 Pulsationsvolumen, PV/A, PV/P	20
	4.04 Altersabhängigkeit	22
	4.05 Neuroleptika - Art und Dosierung	26
	4.06 Zusatzmedikation	28
	4.07 Kreislaufanamnese	29
	4.08 Ophthalmo-brachiale Relation	30
	4.09 Korrelationen	30
	4.10 Gefäßsklerose	30
	4.11 Krankheitsbilder, Geschlecht	32
5. Diskussion		33
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	33
5.2	Kybernetisches Grundmodell	34
5.3	Keurteilung der ODG-Werte	37
5.4	PV/A	38
5.5	Volumendehnbarkeit	41
5.6	Sklerosepatienten	43

Seite

5.7 Theophyllin 45
5.8 Eingriffsmechanismus 46
5.9 Cerebrale Durchblutung 48
5.10 Therapeutische Konsequenzen 52

6. Zusammenfassung 54

7. Literatur 56

Lebenslauf

1. FRAGESTELLUNG

1.1 Die vorliegende Arbeit steht in der Reihe jener Untersuchungen, die sich mit den Kreislaufnebenwirkungen neuroleptischer Psychopharmaka befassen. Die Ausgangsfragestellung zielt darauf ab, eine gültige Aussage über den Einfluß einer neuroleptischen Medikation auf die kephalen Kreislaufverhältnisse zu finden, wobei die möglichen Rückschlüsse auf die cerebrale Durchblutung besonders berücksichtigt werden sollen.
Die Problemstellung wird insofern eingeschränkt, als im Blickpunkt der gesamten Betrachtung der alte Patient steht.

1.21 Dem Versuch, diese Aufgabe mit experimenteller Exaktheit zu lösen, würde sich eine Methode anbieten, die in der Lage ist, direkt den Volumendurchfluß der Hirnstrombahn pro Zeiteinheit zu messen. Am gebräuchlichsten und von BERNSMEIER (4), GOTTSTEIN (13), HEYCK (20) u.a. in einer Serie von Experimenten erprobt dürfte hierfür die N_2O-Methode nach KETHY-SCHMIDT sein, die auf dem FICK'schen Verdünnungsprinzip aufbaut. Es ist hier nicht der Ort zu diskutieren, inwieweit diese Meßmethode dem Exaktheitsanspruch in vollem Umfang genügen kann. Wichtiger ist, daß diese Untersuchungsart als klinische Routinemethode für Alterspatienten eines Psychiatrischen Landeskrankenhauses ausscheidet.

1.22 Für unsere Untersuchung wurde die an der Tübinger Universitäts-Nervenklinik seit Jahren verwendete Ophthalmodynamographie nach HAGER (17) gewählt, worauf im methodischen Teil näher einzugehen sein wird. Diese Meßmethode zeichnet sich zwar einerseits aus durch ihre überlegene Praktikabilität und relativ geringe Belastung für den Patienten, bietet jedoch andererseits die Schwierigkeit, Störfaktoren

aus dem Meßvorgang nur mit großem Aufwand ausschließen zu können. Zudem kann aus Kreislaufwerten der Arteria ophthalmica nicht unmittelbar auf die cerebrale Durchblutung geschlossen werden.

1.23 Infolge der Entscheidung für diese Art des Vorgehens stellt sich außer dem genannten klinischen Problem somit die weitere Frage nach der Relevanz ophthalmodynamographischer Meßergebnisse für die Beurteilung der Ausgangsfrage einerseits und nach der Möglichkeit andererseits, den Mangel an meßtechnischer Präzision durch das Prinzip der großen Zahl der Messungen zu kompensieren.

1.3 Eine Bewertung des klinisch-therapeutischen Erfolges einzelner Neuroleptika in ihrer spezifischen Wirkung liegt außerhalb der hier umrissenen Fragestellung und wurde daher nicht in die Betrachtung mit einbezogen.

2. METHODE

2.11 Die hier zur Diskussion stehende Methode der Ophthalmodynamographie (ODG), inzwischen in Praxis und Literatur hinlänglich eingeführt (11, 12), ist in der Lage, über die Bestimmung des Blutdruckes in der A. brachialis nach Riva Rocci hinaus auch die Blutdruckwerte in der A. carotis interna an der Abgangsstelle der A. ophthalmica zu ermitteln. Hinzu kommt die Messung der Pulsationsamplituden intraorbitaler Arterien. Sie erlaubt damit - und zu diesem Zweck wird sie bisher in Ophthalmologie und Neurologie vorwiegend gebraucht - die Beurteilung ungleicher Widerstandsverhältnisse im kephalen Stromgebiet. So läßt sich z.B. in den meisten Fällen die Diagnose einer Carotisstenose mit ihrer Hilfe sichern (16).

2.12 Technisch erfolgt die ODG-Messung in der Weise, daß über den geschlossenen Augenlidern mit Hilfe einer entsprechend ausgebildeten Pelotte je ein dünnwandiger Gummiballon befestigt wird, der dann analog zur konventionellen Blutdruckmessung am Oberarm mit Luft aufgepumpt wird. Hierdurch entsteht - durch den Bulbus übertragen - ein Druck auf die A. ophthalmica (und auch anderer arterieller Orbitazuflüsse (5)), der gemessen wird. Da der Blutstrom im orbitalen Gefäßsystem während der gesamten Messung praktisch zum Erliegen kommt, kann damit die A. ophthalmica als Meßrohr nach Art eines Manometers betrachtet werden, das seitlich der A. carotis interna aufgesetzt wird.

Durch Ablassen des angelegten Druckes in bekannter Weise und gleichzeitige Aufzeichnung der durch Gefäßpulsationen induzierten Volumenverdrängungen im Meßballon bilden sich zwischen systolischem und diastolischem Druckwert charakteristische Pulskurven

aus. (Die Aufzeichnung erfolgt elektromechanisch.) Die Ausschlaghöhe dieser Kurven stellt ein Relativmaß für die arteriellen Pulsationsamplituden dar, die zu einer Volumeneichzacke in Beziehung gesetzt werden können.

Parallel zur ODG-Messung lassen sich über Mikrophone die Korotkoff'schen Geräusche einer gleichzeitig durchgeführten brachialen Druckbestimmung graphisch darstellen.

Für unsere Messungen wurde der von HAGER-OTTO entwickelte "Infraton-Ophthalmodynamograph" (Firma Boucke-Otto) verwendet, der in dieser Gestalt die synchrone Registrierung aller vier Meßwerte in einem Arbeitsgang gestattet.

2.13 Die Auswertung der ODG-Diagramme kann im Einzelfall nicht geringe Schwierigkeiten bereiten, auf die hier aber im einzelnen nicht näher eingegangen werden soll. Der mittlere Meßfehler wird mit etwa ± 5% zu veranschlagen sein. Da zudem der Ausfall der ODG-Messung stark von individuellen Faktoren und Einflüssen exogener Art beeinflußt werden kann, ist die Streubreite der Werte von Patient zu Patient recht hoch, zumindest unter Routinebedingungen, wie wir sie anstrebten.

2.2 Aufbau der klinischen Untersuchung:

2.21 Im Psychiatrischen Landeskrankenhaus Zwiefalten standen für die Erhebung potentiell rd. 900 Patienten zur Verfügung. Von diesen wurden die Testpatienten nach vorrangig 4 Gesichtspunkten ausgewählt:

- Beziehung zu einer neuroleptischen Medikation;
  hierdurch wurden solche Patienten selektiert, die entweder unter neuroleptischer Therapie standen, oder die ihrem klinischen Bild gemäß einer versuchsweisen Behandlung bzw. Wiederbehandlung mit Neuroleptika unterzogen werden konnten.
- Alter der Patienten;
  als untere Altersgrenze wurde im Sinne der Ausgangsfragestellung das 46. Lebensjahr (=über 45 J.) festgesetzt.
- Somatischer Zustand;
  die Patienten mußten körperlich in der Lage sein, den wenn auch

geringen Belastungen der Meßmethode gewachsen zu sein. Insbesondere war die strikte Kontraindikation einer ODG-Messung bei Glaukom zu berücksichtigen.

- Psychische Lage;
  die Bereitschaft und psychische Fähigkeit der Patienten, sich dieser Messung zu unterziehen, war selbstverständlich Bedingung.

Insgesamt waren es bei kritischer Anwendung der Auswahlkriterien 185 Patienten, denen zunächst eine ODG-Messung zugemutet werden konnte.

2.22 Ziel war es, den Kreislaufzustand des kephalen Stromgebietes unter medikamentösem Einfluß zu vergleichen mit dem ohne einen solchen. Der häufig benutzte Vergleich von zwei Gruppen (Behandelte und Unbehandelte) ließ wegen der erwähnten hohen Streubreite im vorliegenden Fall kaum signifikante Ergebnisse erhoffen und war daher wenig geeignet. Wir entschieden uns daher für die paarweise Messung am einzelnen Patienten, d.h. jeder hierfür in Frage kommende Patient mußte je einer Messung mit und ohne Behandlung mit Neuroleptika unterzogen werden.

2.3 Durchführung:

2.31 In einem ersten Meßdurchgang wurden von allen zuvor ausgewählten Testpatienten ODG-Werte erhoben. Diese Messungen erfolgten in jedem Fall am sitzenden Patienten. Dabei erwies sich unter psychologischem Aspekt die Tatsache als günstig, daß stets 5 - 10 wartende Mitpatienten bei der Durchführung anwesend waren, was einerseits offenbar einer Isolierungsangst vorbeugte, andererseits die Wartenden mit der Harmlosigkeit der Methode vertraut machte. (In der Tat wurden Beschwerden während der Untersuchung noch weit weniger laut, als wir zu Anfang erwartet hatten.)
Bei einer Gruppe von 10 Patienten wurde probeweise vor Anlegen der Augenmanschette der Blutdruck nach Riva Rocci ermittelt und mit dem später aufgezeichneten ODG-Wert verglichen; ein greifbarer Unterschied, etwa im Sinne einer Blutdruckdepression infolge des manschettenbedingten Bulbusdrucks, ließ sich dabei nicht nach-

weisen. (Dies steht möglicherweise im Widerspruch zu Erfahrungen an anderen Kliniken oder Instituten; es ist daher darauf hinzuweisen, daß die Dauer des gesamten Meßvorgangs einschließlich Anlegen und Abnehmen der Meßmanschetten bei unseren Untersuchungen im Durchschnitt nicht länger als 4 (!) Minuten betrug - eine Zeit, die unseres Wissens die Meßdauer an anderen Orten mit den Geräten älterer Bauart beträchtlich unterschreitet.) Dieser Erfahrung entsprechend wurde auf die sonst üblichen Vormessungen bei den übrigen Patienten verzichtet.

Im Laufe der ersten Meßserie mußten aus der Gruppe unserer Testpatienten weitere 30 ausgesondert werden, die sich infolge stärkerer Agitiertheit bereits für diese Messung als ungeeinget erwiesen, und die daher keine verwertbaren Meßresultate erhoffen ließen.

2.32 Zwischen die erste und zweite Messung wurde ein Testzeitraum von 6 Tagen gelegt. Während dieser Zeit wurden alle zuvor mit Neuroleptika behandelten Patienten von dieser Medikation abgesetzt, soweit dies ärztlich vertretbar war. Als Ausweichmittel zur - vorwiegend nächtlichen - Sedierung wurde Paraldehyd verabreicht. Umgekehrt wurden jene Patienten, die zunächst ohne neuroleptische Mediaktion gemessen worden waren, während des Testzeitraumes nach therapeutsichen Kriterien mit niedrigen neuroleptischen Dosen behandelt.

Immerhin mußten die Absetzversuche bei rd. 20 Patienten vorzeitig abgebrochen werden, so daß sie für die Vergleichsmessung ausfielen. Weitere rd. 20 Patienten kamen wegen erklärlicherweise zunehmender Agitiertheit oder inzwischen aufgetretener ängstlicher Verweigerung für die zweite Messung nicht in Betracht.

Auf diese Weise wurde der Patientenkreis, auf den sich die statistisch relevanten Vergleichswerte beziehen können, schließlich auf eine Zahl von 115 eingeengt; 9 Patienten hiervon bildeten dabei jene Gruppe, die erst nachträglich mit Neuroleptika behandelt worden war.

2.33 Die Vergleichsmessung erfolgte am Ende des 6tägigen Testzeitraumes, wobei weitestmöglich gleiche Bedingungen für beide Mes-

sungen angestrebt wurden. So war keine Veränderung in der Verabreichung zusätzlicher, nicht neuroleptischer Medikamente vorgenommen worden; die Messungen wurden von denselben Personen wie zuvor durchgeführt (zur Vermeidung ungleicher Handhabung der Instrumente - eine wohl nicht zu unterschätzende potentielle Fehlerquelle); vor allem wurde auch darauf geachtet, daß beide Messungen für den einzelnen Patienten zur jeweils gleichen Tageszeit erfolgten. Die aus organisatorischen Gründen unvermeidlichen Zeitschwankungen betrugen in keinem Fall mehr als ± 1 Stunde, eine Spanne, die wohl als praktisch un bedeutend angesehen werden kann, zumal der Abstand zu den Mahlzeiten in jedem Fall beachtet wurde.

2.34 Während des Testzeitraumes und in einer abschließenden Untersuchung wurde der klinische Status der Patienten soweit fixiert, als er für die Beurteilung der resultierenden Ergebnisse belangvoll erscheinen konnte. Zugleich wurden im Hinblick auf mögliche pharmakologische Interferenzerscheinungen für die spätere Auswertung auch die zusätzlich verabreichten nicht-neuroleptischen Zusatzmedikamente registriert.

2.4 Dokumentation:

2.41 Für die Erhebung von ODG-Daten und klinischem Befund mußte eine Standardisierung angestrebt werden, die es erlaubte, die Gesamtheit der Ergebnisse unter einheitlichen Gesichtspunkten zu ordnen und dadurch für eine statistische Auswertung aufzubereiten. Dies war vor allem auch deshalb wichtig, weil die statistische Auswertung in halbmaschineller Arbeitsweise geplant war, worauf noch näher einzugehen sein wird. Dieser Zielvorstellung entsprechend bot sich eine Speicherung der gewonnenen Ergebnisse auf maschinengängigen Lochkarten an, die jede standardisierte Information auf relativ begrenztem Raum zu speichern vermögen.

2.42 Die dazu erforderlichen Ablochbelege, die in ihrer Gestalt angesichts der zahlreichen Beispiele in den verschiedensten Bereichen innerhalb und außerhalb der Medizin hier nicht näher beschrieben zu werden brauchen, berücksichtigten in ihrem von uns erstellten

Aufbau folgende Rubriken:

- Patientenkennung, bestehend aus Geburtsdatum, 1. und 2. Buchstaben des Familiennamens und dem Geschlecht (1 = männlich, 2 = weiblich);
- Psychiatrische Diagnose (Verschlüsselung s. Tab. 1) und Zusatzdiagnosen (in unverschlüsselter Form);

Tabelle 1

Verteilung der Psychiatrischen Diagnosen
bei den untersuchten Patienten

Diagnose	Zahl der Patienten	%	Schlüssel
Schizophrener Residualzustand	68	59,3	2
Cerebrale Gefäßsklerose	13	11,3	1
Angeborene Debilität	12	10,4	4
Korsakow-Syndrom (alk.-tox.)	10	8,7	3
Hirnatrophie (unterschiedl. Genese)	5	4,3	7
Cyclothymien	3	2,6	5
Epilepsien mit Wesensveränderung	2	1,7	8
posttraumatische Wesensveränderung	2	1,7	9
Sonstige	0	0,0	9
	115	100,0	

- Kreislaufanamnese mit Abfrage auf Hypertension, Hypotension, orthostatische Regulationsstörungen, Myocardschädigungen, Durchblutungsstörungen sowie - nicht codiert - zusätzliche anamnestische Angaben;
- subjektive Beschwerden mit Hinweis auf craniale Gefäßsklerose, wie Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, Augenflimmern u.a.

- objektive Beschwerden, die auf Gefäßalterationen lokalisierter oder generalisierter Art hindeuten, u. zwar:
  a) psychiatrisch-neurologische Befunde und
  b) somatische Sklerose-Symptome, wie akzentuierter und klingender Aortenton, sichtbare periphere Gefäßsymptome, Sklerosezeichen am Augenhintergrund, im Ekg und im Röntgenbild;
- Art und Dosierung der neuroleptischen Mediaktion (s. Tab. 2);

Tabelle 2

Verwendete Neuroleptika

Firmenname	Dosierungs-Standard	Schlüssel
Truxal	0,7	1
Dominal	0,7	2
Atosil	1,5	3
Melleril	0,4	4
Glianimon	400,0	5
Aolept	5,0	6
Neurocil	0,7	7
Megaphen	1,0	8
Haloperidol, Triperidol	50,0/ 200,0	9
Inofal	0,7	0

- zusätzlich verabreichte Medikamente (nach pharmakologischen Gruppen geordnet: gefäßdilatierende, hirnstoffwechselsteigernde, Adrenalinderivate, Noradrenalinderivate, Herzglykoside u.a.);
- schließlich die ODG-Meßdaten beider Serien.

2.5 Statistische Auswertung:

2.51 Der Weg von der Dokumentation klinischer Untersuchungsergebnisse zur Auswertung kann grundsätzlich in zwei Richtungen eingeschlagen werden: einerseits im Sinne einer Gegenüberstellung einzelner Fälle, mit dem Schwergewicht auf der Berücksichtigung von Besonderheiten des jeweiligen klinischen Erscheinungsbildes - eine Methode, die vorwiegend für eine überschaubare Zahl von Patienten in Betracht gezogen werden kann; andererseits - und dies entspricht dem von uns einzuschlagenden Weg - kann bei umfangreicheren Stichproben eine

statistische Auswertungsmethode notwendig werden, die dem gesonderten Einzelfall nur in Ausnahmefällen gerecht werden kann. Wie bereits aus der Art der Dokumentation hervorgeht, ist dies keineswegs gleichbedeutend mit einer Nivellierung aller verschiedenen Eigenschaften der Patienten zu ein und demselben Typus. Vielmehr liegt die Eigenart dieses Vorgehens in der Tatsache, daß die Besonderheit des einzelnen Falles nur soweit in die Betrachtung eingeht, als sie durch zuvor festgelegte Kategorien erfaßbar ist. Gegenübergestellt wird dabei nicht mehr ein ganzheitliches Krankheitsbild des einen Patienten dem des anderen, sondern es werden schematisch festlegbare Patientengruppen miteinander verglichen, denen der einzelne über ein oder auch mehrere Merkmale zugeordnet ist.

Wird dieser Weg also erkauft um den Preis vergröbernder Disjunktion ursprünglich im einzelnen klinischen Erscheinungsbild vereinigter Eigenschaften, so bietet er doch einmal den Vorteil einer größeren Übersichtlichkeit des Datenmaterials und darüberhinaus den der objektiveren Überprüfbarkeit der Ergebnisse.
Der Autor glaubte, diese Vorbemerkung grundsätzlicher Art schuldig zu sein, um einen methodischen Weg zu rechtfertigen, der seines Wissens bisher bei klinischen Untersuchungen in der Neuropsychiatrie noch relativ wenig, bei der Beurteilung ophthalmodynamographischen Datenmaterials überhaupt noch nicht beschritten wurde: die Anwendung eines elektronischen Großrechners.

2.52 Problemanalyse für EDV-Einsatz:

2.531 Die Möglichkeiten einer elektronischen Datenverarbeitungs- (EDV-) Anlage größerer Kapazität resultieren aus ihrer Fähigkeit, logische nicht weniger als Rechenoperationen in kaum vergleichbar kürzerer Zeit auszuführen, als es mit herkömmlichen Hilfsmitteln möglich ist. Dies gilt vor allem bei umfangreicherem Datenmaterial. Im Bemühen, die EDV für die Auswertung unseres Untersuchungsmaterials nutzbar zu machen, galt der erste Schritt des Vorgehens der Problemanalyse, d.h. der detaillierten Formulierung der Aufgaben, die vom elektronischen Rechner übernommen werden konnten.

2.522 Hier stellte sich als nächstliegende die Frage, wie weit die Auswertung der ODG-Diagramme der EDV-Anlage anvertraut werden konnte. Theoretisch wäre es möglich gewesen, die Meßdaten direkt erfassen zu lassen, derart, daß die elektrischen Potentialschwankungen des Meßgerätes ("Analog"-Information) mit Hilfe eines sog. Analog-Digital-Converters (ADC) umgewandelt worden wären in eine Vielzahl einzelner Impulse ("Digital"-Information) in mehr oder weniger dichter Aufeinanderfolge, um in dieser Form dem elektronischen Rechner zugeführt zu werden. (Die direkte Verarbeitung analoger Daten ist einem EDV-System, das bekanntlich nur die Informationen "0" oder "1" speichern kann, nicht möglich.) In einem solchen Falle wäre ein Magnetband als Informationszwischenträger verwendet worden.

Bei dem erheblichen Aufwand, den die Synchronisation von 5 Kurven (2 brachiale, 2 ophthalmodynamische und 1 Meßimpulskurve) materiell und programmtechnisch erfordert hätte, wurde - wie bereits erwähnt - eine halbmanuelle Verarbeitungsform gewählt.

2.523 Damit ließ sich immerhin erreichen, daß sämtliche Grundberechnungen zur Aufbereitung der Kurven vom Computer übernommen werden konnten; die manuelle Auswertungstätigkeit blieb damit beschränkt auf die Bestimmung von systolischem und diastolischem Druckwert, das Ausmessen von Pulsationsamplituden und Eichzacken in reellen Maßeinheiten (mm) und das Auszählen der Pulsfrequenz. Der maschinellen Auswertung war es dagegen zu überlassen, die Blutdruckamplitude, den Mitteldruck nach WEZLER und BÖGER (40) (P_m = Diastole + 0,42 · Amplitude), das Pulsationsvolumen (PV), das PV/T, die Ophthalmobrachiale Relation der Mitteldrucke (11) sowie zwei neueingeführte Werte "PV/A" und "PV/P", die später genauer zu diskutieren sind, zu berechnen. Hinzu kam die maschinelle Berechnung der Altersklasse jedes Patienten (s. Tab. 3) aus dem Geburtsdatum und die Umrechnung der neuroleptischen Dosis auf einen Standard (s. Tab. 2).

2.524 War damit die EDV-Unterstützung für eher primitive Rechenarbeit festgelegt, so lag das weitere Problem in der Fixierung des statistischen Auswertungsmodus. Nach Fragestellung und klinisch-methodischem Verfahren ergab sich die Notwendigkeit des Vergleichs von Wertepaaren (ohne und mit neuroleptischer Behandlung), aber auch Mittelwerten. Den zuvor genannten Grundsatzüberlegungen zufolge waren die klinischen Befunde der einzelnen Patienten in die vergleichenden Betrachtungen mit einzubeziehen, d.h. die Zusammenstellung von Patientendaten mußte nach willkürlich anzugebenden Merkmalen (soweit sie dem standardisierten Katalog zu entnehmen waren) möglich sein. Der Leistungsfähigkeit einer EDV-Anlage entsprechend ließen wir auch Merkmals-Kombinationen für alle logischen Verknüpfungsarten, also "und", "oder" sowie "nicht", zu. So war es z.B. möglich, eine Patientengruppe mit der Merkmal-Kombination "Retinasklerose und Hypertension" zu vergleichen mit einer Gruppe, die durch "Retinasklerose ohne Hypertension" charakterisiert war. Außer klinischen Befundmerkmalen wurden auch quantitative Meßwerte bzw. deren Maxima oder Minima zugelassen.

2.525 Da die Fragestellung in erster Linie die Differenz von Meßwerten "ohne" und "mit" Behandlung in den Vordergrund der Betrachtung rückte, wurde zur Sicherung dieser Differenzen der entsprechende Signifikanztest nach Student (T-Test), u. zw. für unpaare und paarweise Beobachtungen, vorgesehen. Dazu ließ sich durch maschinelle Berechnung des Korrelationskoeffizienten die Möglichkeit schaffen, eine gegenseitige Abhängigkeit bestimmter Größen von einander nachzuweisen.

2.53 Programm:

2.531 Dem so erstellten Aufgabenplan entsprechend ließ sich ein Programm formulieren, das die notwendige Befehlsfolge für den Computer festlegte. Es wurde vom Autor mit Unterstützung des Universitäts-Rechenzentrums Tübingen entwickelt und in der Programmiersprache "FORTRAN", die für wissenschaftliche Belange besonders geeignet ist, geschrieben. Dabei wurde prinzipiell Wert darauf gelegt, das

Programm möglichst universell verwendbar zu gestalten, um es auch anderen ODG-Untersuchungen verfügbar zu machen.

2.532 Das Programm besteht im wesentlichen aus zwei Blöcken: der erste Teil, in dem die maschinelle Aufbereitung der ODG-Meßdaten erfolgt, kann praktisch ohne Adaptation auch isoliert für jede ODG-Statistik verwendet werden. Der zweite, statistische Auswertungsteil vereinigt die Abfragelogik mit der Berechnungsmöglichkeit von Mittelwerten, Differenzen, Streuung, Signifikanz- und Korrelationstests. Zur Steuerung des Programmlaufes durch den Benutzer wurden bestimmte Steuerzeichen vorgesehen; diese sowie weitere Einzelheiten über den Programmaufbau sind in einer gesonderten Programmbeschreibung beim Rechenzentrum Tübingen niedergelegt.

2.533 Das Programm lief mit einer Kernspeicherbelegung von 32 K (= 32 . 2^{10} Speicherstellen) ohne Verwendung externer Speicher (d.h. Magnetplatten oder -bänder) bei einer maximalen Kapazität von zunächst 150 Patientendatensätzen (mit je zweifachem ODG-Datensatz). Eine Umstellung auf Platten- oder Bandspeicher bei wesentlich größeren Patientenzahlen ist, des sequentiellen Programmaufbaus wegen, ohne nennenswerte Schwierigkeiten möglich. Gegebenenfalls kann bei größeren Patientenkollektiven freilich auch eine fraktionierte Auswertung in Betracht gezogen werden.

2.54 Zur methodischen Anwendung der elektronischen Datenverarbeitung in der vorliegenden Untersuchung läßt sich - auch im Hinblick auf die Verwendbarkeit bei künftigen Arbeiten - zunächst feststellen, daß ihre Nutzung quantitativ im Sinne einer Zeitersparnis erheblich ins Gewicht fällt. Die Ergebnisfindung für die quantifizierbaren Aussagen nach Abschluß der klinischen Untersuchung sind mit etwa 1 - 2% (sic!) jener Zeit einzuschätzen, die mit herkömmlichen manuellen Methoden benötigt worden wären (die Zeit für die Erstellung des Programms ist dabei nicht mitgerechnet). Darüberhinaus scheint angesichts der Komplexität der theoretisch möglichen Kombinationen von klinischen Symptomen und ODG-Werten, mit Hilfe derer die Herausarbeitung signifikanter Ergebnisse versucht werden kann, die Leistung

der EDV auch qualitativ zu Buche zu schlagen, da sie praktisch die Herausfiltrierung aller statistisch relevanten Resultate gestattet, indem sie den "Wirkungsgrad" des manuellen Einsatzes auf ein Vielfaches steigert.

3. PATIENTEN

Die von uns untersuchten Patienten stellen der Fragestellung entsprechend eine selektive Gruppe von Patienten höheren Lebensalters in einem Psychiatrischen Landeskrankenhaus dar. Die Auswahlkriterien wurden bereits im methodischen Teil besprochen.
Eine Aufschlüsselung unseres Patientenkollektivs ergibt sich aus Tab. 3; die Verteilung nach Psychiatrischen Diagnosen ist aus Tab. 1 zu ersehen.

Tabelle 3
Altersverteilung der Patienten

Altersklasse	Zahl d. Pat.	%	Schlüssel
45 - 54	14	12, 2	0
55 - 64	58	50, 4	1
65 - 74	24	20, 9	2
75 - 84	19	16, 5	3
85 - 94	0	0, 0	4
	115	100, 0	

Männlichen Geschlechts waren 42 (36, 5%), weiblichen 73 Patienten (63, 5%).
Kreislaufanamnestisch ließen 41 Patienten (35, 5%) Vorschädigungen des Myocards mit kompensierter Symptomatik erkennen; hypotone Regulationsstörungen waren bei 45 Patienten (39, 0%) zu vermerken, während 20 Patienten (17, 0%) einen Hypertonus aufwiesen.
Subjektive Beschwerden, die als Hinweise auf Gefäßalterationen des ZNS gewertet werden können wurden von 23 Patienten (20%) angegeben.
An objektiven Befunden wurde bei 43 Patienten (37%) ein Organisches

Psychosyndrom registriert. Extrapyramidale Symptomatik, wie Tremor, "Mümmeln, Malmen, Pillendrehen" war bei 23 Patienten (20%) ausgeprägt, 3 Patienten zeigten neurologische Herdstörungen in Form von Hemiparesen. Optische Ausfallssymptome waren nicht festzustellen. Eine Spiegelung des Augenhintergrundes ergab bei 13 Patienten (11,5%) Hinweiszeichen auf eine Sklerosierung der Retinagefäße. Insgesamt wurden bei 78 Patienten (68%) objektive Hinweise auf eine allgemeine Gefäßsklerose gefunden, u.zw. außer dem Retinabefund in Gestalt eines akzentuierten, klingenden Aortentons, sichtbarer peripherer Symptome oder röntgenologischer Sklerosezeichen.

4. ERGEBNISSE

4.01 Die im folgenden zu besprechenden Ergebnisse sind in den wesentlichen Punkten, vor allem dort, wo es um die klinischen Auswirkungen neuroleptischer Kreislaufnebeneffekte geht, durch den Signifikanztest nach Student abgesichert. In den Tabellen wurde dort, wo bei den Grundergebnissen ein Signifikanzniveau von $p \leq 5\%$ nicht gegeben ist, ein entsprechender Vermerk gesetzt. Der weitaus größte Teil der darzulegenden Ergebnisse kann hingegen mit hochsignifikanter Eindeutigkeit ($p \leq 1\%$) gesichert gelten. Dies sollte deshalb besonders hervorgehoben werden, weil bisweilen nur geringfügig erscheinende Vergleichs-Mittelwertdifferenzen vor diesem Hintergrund an Bedeutung gewinnen.

4.02 Druckwerte und Pulsfrequenz:

4.021 Unter Anwendung der konventionellen Meßmethode nach Riva Rocci haben bereits andere Autoren einen kreislaufwirksamen Effekt neuroleptischer Psychopharmaka konstatiert. Wir haben dieses Phänomen grundsätzlich bestätigen können (6, 9, 19, 20, 22,27, 28, 34, 35).

Allein die Betrachtung des Brachialis-Mitteldrucks, der stets mit der ophthalmodynamischen Messung gekoppelt war, weist einen mittleren Abfall des Mitteldrucks (P_m) um 5% des Ausgangswertes auf. Dieser P_m-Abfall unter neuroleptischer Behandlung resultiert vorwiegend aus einer Senkung der Systole, die im Mittel mit einem Sinken von 9 mm Hg den diastolischen Wert mit durchschnittlich 2, 6 mm Hg stark übertrifft. Aus diesem Verhältnis resultiert zugleich eine Einengung der Amplitude um 6, 4 mm Hg (9, 4%).

Tabelle 4

Verhalten des Blutdrucks und der Pulsfrequenz ohne und mit Behandlung mit Neuroleptika beim Gesamtkollektiv (115)

a) brachiale Messung nach RR (mm Hg):

	Systole	Diastole	Mitteldruck	Amplitude
Ohne Behandlung	155, 4	87, 2	115, 6	68, 3
Mit Behandlung	146, 4	84, 6	110, 3	61, 9
Differenz	- 9, 0	- 2, 6	- 5, 3	- 6, 4
Differenz (%)	- 5, 8	- 3, 0	- 4, 6	- 9, 4

b) ophthalmodynamische (= kephale) Messung (mm Hg):

	Systole	Diastole	Mitteldruck	Amplitude
Ohne Behandlung	156, 2	89, 1	117, 1	67, 4
Mit Behandlung	144, 2	85, 2	109, 7	59, 4
Differenz	-12, 0	- 3, 9	- 7, 4	- 8, 0
Differenz (%)	- 7, 7	- 4, 4	- 6, 3	-12, 0

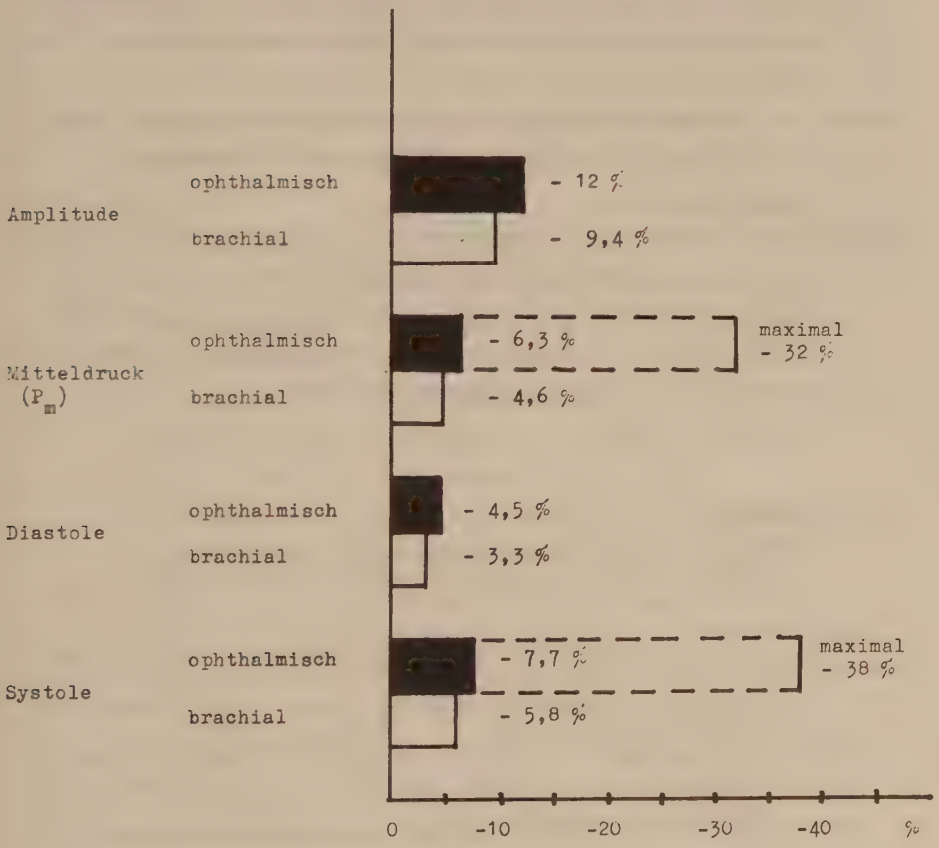
c) Pulsfrequenz (Schläge pro Minute):

Ohne Behandlung	Mit Behandlung	Differenz	Differenz (%)
87, 1	89, 8	+ 2, 7	+ 3, 1

Ein Vergleich der neuroleptischen Blutdruckveränderungen jener 9 Patienten, die nur 6 Tage lang unter neuroleptischer Behandlung gestanden hatten, mit den übrigen, die von ihrer ursprünglichen Dauermedikation abgesetzt worden waren, läßt bei gleichsinniger P_m-Änderung keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkennen; sie wurden daher als derselben Grundgesamtheit zugehörig betrachtet.

4.022 Das Ausmaß der mittleren Druck- und Amplitudenänderung tritt in den ophthalmodynamischen Werten noch deutlicher zutage als in den brachialen. Dort nämlich sank der gemessene Mitteldruck um 6,3%, die Amplitude um 12%.

Abbildung A



Prozentuale Änderungen der ophthalmodynamographischen Druckwerte nach Gabe von Neuroleptika beim Gesamtkollektiv und den Extremfällen.
(Ausgangswert ohne Neuroleptika = 0%)

Stellt man den Mittelwerten einmal die Extremfälle gegenüber, so mag der mögliche Grad der pharmakologischen Nebenwirkung noch augenfälliger werden: im Bereich der Hypertoniker findet sich bei einem Patienten ein Abfall des kephalen Mitteldrucks unter neuroleptischer Behandlung um 32% von 149 auf 101 mm Hg; der dazugehörige systolische Druckwert sank von 210 auf 130 mm Hg. Bei den Patienten mit niederem Blutdruck fand sich ein extremer Abfall des Mitteldrucks um 25% von 103 auf 77 mm Hg, während der systolische Wert von 130 auf 95 mm Hg abfiel.

4.023 Dem Absinken der Druckwerte ging ein Pulsfrequenzanstieg parallel, der im Mittel + 3/min, in einem Extremfall + 56/min betrug.

4.03 Pulsationsvolumen:

4.031 Außer der Bestimmung von Druckwerten erlaubt die ODG-Methode im Bereich der Orbitalarterien auch die Ermittlung des sog. "Pulsationsvolumens" (PV). Es entspricht dies der Volumenverdrängung, die aus dem Pulsieren der arteriellen Orbitalzuflüsse resultiert und - über den Bulbus auf die Augenmanschette übertragen - meßbar wird.

Tabelle 5

Verhalten des Pulsationsvolumens der A. Ophth. (PV), des PV/T + PV/A ohne und mit Neuroleptika-Behandlung beim Gesamtkollektiv, sowie des PV/P

	PV	PV/T	PV/A	PV/P
Ohne Behandlung	53,3	75,9	0,85	
Mit Behandlung	56,3	82,5	1,04	2,95
Differenz	+ 3,0	+ 6,6	+ 0,19	(±1,41)
Differenz (%)	+ 5,6	+ 8,7	+22,00	

Für unsere Auswertung folgten wir zunächst der Vorstellung, daß die Bestimmung des PV pro Zeiteinheit (sec), das sog. PV/T

(mm^3/sec), einen eindeutigeren Vergleich zulasse, da auf diese Weise die von Messung zu Messung unterschiedlich große Pulsfrequenz als variable Störgröße aus der Betrachtung ausgeschaltet werde. In der Tat ergaben sich beim Vergleich dieser sekundär ermittelten Größe höher signifikante Änderungen als bei Beurteilung des reinen PV; beide Größen ließen jedoch dieselbe Tendenz offensichtlich werden: unter Neuroleptika-Behandlung kam es zu einem eindeutigen Anstieg der ophthalmischen Pulsationsamplituden. Das PV stieg dabei im Mittel von 53 auf 56 mm^3 an, während sich beim PV/T Durchschnittswerte von 75,6 ohne und 82,2 mm^3 mit Behandlung ergaben, ein mittlerer Anstieg also von 6,6 mm^3 (8%) auftrat.

4.032 PV/A:

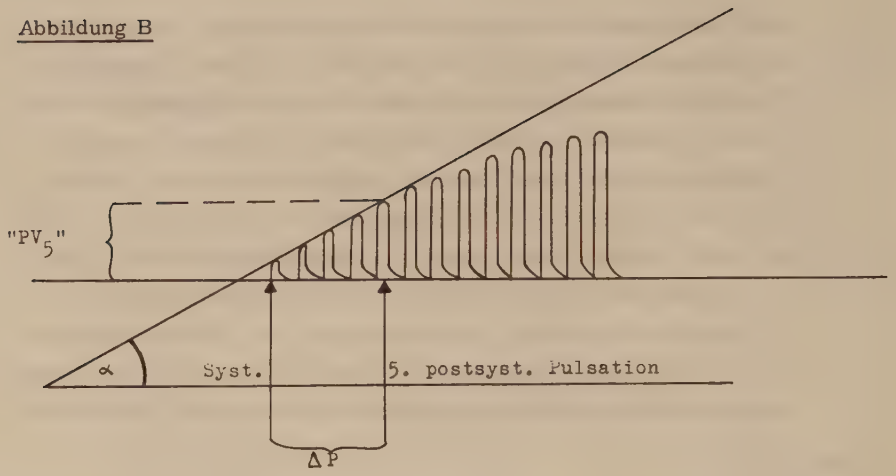
Für jeden Patienten wurde eine weitere, bisher unseres Wissens in dieser Form noch nicht verwendete Meßgröße eingeführt, die konsequenterweise als PV/A zu bezeichnen wäre. "A" steht hier für die Blutdruckamplitude. Die Größe dient dazu, den mittleren Anstieg der ophthalmischen Pulsationen als Quotienten aus regelrecht bestimmtem maximalem Pulsationsvolumen und der Amplitude in standardisierter Form zu messen.

Ohne Behandlung lag dieser Wert im Mittel bei 0,85; unter neuroleptischem Einfluß stieg er um 22% auf 1,04 an.

4.033 PV/P:

Dem PV/A entsprechend läßt sich ein Quotient ermitteln aus dem Pulsationsvolumen der 5. postsystolischen Zacke (PV_5) und einer Druckdifferenz ΔP. Diese stellt die Differenz dar von P_5, dem Manschettendruck zum Zeitpunkt der 5. Pulsation, und dem systolischen Druckwert. $PV_5/\Delta P$, kurz PV/P, gibt den Tangens des Anstiegswinkels für eine auf Standardbedingungen bezogene Hüllkurve der ophthalmischen Pulsationen in ihrem Anfangsteil wieder. Abweichend von der Ausgangsfrage wurde diese Größe nicht direkt zur Beurteilung der Neuroleptika-Effekte herangezogen und aus diesem Grunde nur einfach bestimmt, u. zw. unter neuroleptischer Medikation.

Abbildung B



$PV/P = PV_5 / \Delta P = \tan \alpha$

Als Maß für den Anstieg im Anfangsteil der ODG-Hüllkurve stellt PV/P definitionsgemäß den Tangens des Anstiegswinkels dar.

Im Mittel lagen die Werte des PV/P bei 2,95 (Standardabweichung: ± 1,41). Der Minimalwert belief sich auf 0,94, der maximale auf 7,00. Die grundsätzliche Bedeutung von PV/A und PV/P wird in der Diskussion gesondert abzuhandeln sein.

4.04 Altersabhängigkeit:

4.041 Ein Vergleich der Auswirkungen des neuroleptischen Einflusses in den verschiedenen Altersklassen zeigt eine deutliche Abhängigkeit der geschilderten Befunde vom Alter. Die Verhältnisse sind in Tab. 6 dargestellt; im wesentlichen sind folgende Tendenzen festzuhalten:

4.042 Der Mitteldruck, dessen Ausgangswert bis zur Altersklasse 2 (65 - 74 J.) ansteigt, weist mit zunehmendem Alter eine verstärkte Neigung auf, unter der Behandlung abzusinken, sieht man von der unsignifikanten Differenz zwischen den beiden höchsten Altersstufen ab.

Tabelle 6

Abhängigkeit der Druck-, PV- und Puls-Änderungen (ohne und mit Neuroleptika-Behandlung) vom Alter der Patienten

Altersgruppe:		0 (45 - 54 J.)	1 (55 - 64 J.)	2 (65 - 74 J.)	3 (75 - 84 J.)	
P_m	ohne	101, 3	115, 1	129, 2	118, 6	mm HG
	mit	97, 4	108, 1	119, 0	111, 1	"
	Diff.	- 3, 9	- 7, 0	- 10, 2	- 7, 5	"
	proz.	- 3, 8%	- 6, 1%	- 8, 0%	- 6, 4%	
Ampl.	ohne	52, 4	66, 6	77, 1	66, 0	mm Hg
	mit	38, 1	58, 0	71, 2	61, 7	"
	Diff.	- 14, 3	- 8, 6	- 5, 9	(- 4, 3)	"
	proz.	- 27, 5%	- 13, 0%	- 7, 8%	(- 6, 5%)	
PV	ohne	51, 3	56, 6	53, 7	43, 3	mm^3
	mit	52, 6	58, 8	58, 0	49, 7	"
	Diff.	(+ 1, 3)	(+ 2, 2)	+ 4, 3	+ 6, 4	"
	proz.	(+ 2, 5%)	(+ 3, 9%)	+ 8, 0%	+ 15, 0%	
PV/T	ohne	68, 1	82, 2	76, 1	58, 8	mm^3/sec
	mit	73, 3	86, 2	84, 3	70, 5	"
	Diff.	(+ 5, 2)	(+ 4, 7)	+ 8, 2	+ 11, 7	"
	proz.	(+ 7, 7%)	(+ 5, 7%)	+ 10, 8%	+ 20, 0%	
PV/A	ohne	1, 02	0, 92	0, 74	0, 66	mm^3/ mm Hg
	mit	1, 38	1, 09	0, 84	0, 88	
	Diff.	+ 0, 36	+ 0, 17	+ 0, 10	+ 0, 22	"
	proz.	+ 36, 00%	+ 18, 50%	+ 13, 50%	+ 33, 30%	
Puls	ohne	80	87	85	82	1/min
	mit	84	88	87	86	"
	Diff.	+ 4	+ 1	+ 2	+ 4	"
	proz.	+ 5, 0%	+ 1, 2%	+ 2, 4%	+ 4, 9%	
PV/P	(mit)	3, 26	2, 73	3, 08	3, 08	mm^3/ mm Hg

() = keine Signifikanz

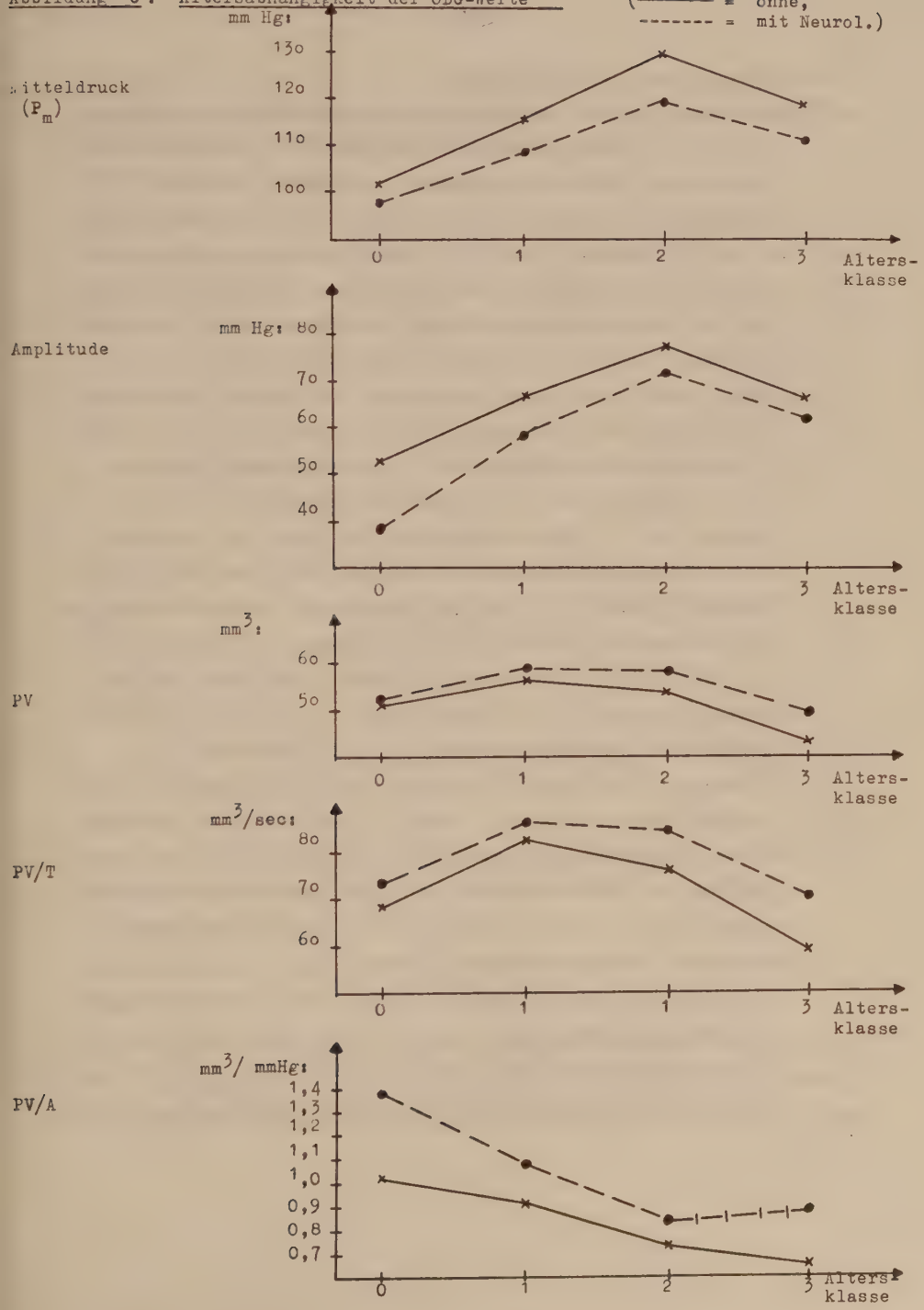
4.043 Umgekehrte Altersabhängigkeit zeigt das Amplitudenverhalten: die stärkste Senkung zeigte sich bei den jüngeren Patienten, während die Gruppe der über 75jährigen einen nur unsignifikanten Amplitudenabfall aufwies.

4.044 Bemerkenswert ist ferner die bei PV und PV/T sich findende Öffnung der graphischen Schere (Abb. C) zum höheren Alter hin: der medikamentös bedingte PV-Anstieg ist bei den älteren Patienten am ausgeprägtesten.

4.045 Keine greifbare Abhängigkeit vom jeweiligen Alter der Patienten zeigt die Größe des PV/P. Im Gegensatz dazu läßt sich beim Quotienten PV/A eine negative Alterskorrelation in den Ausgangswerten nachweisen sowie auch im bereits erwähnten Anstiegsverhalten unter neuroleptischen Einfluß: Ausgangswert und Anstiegstendenz sind mit zunehmendem Alter geringer. (Das scheinbare Herausfallen der höchsten Altersklasse beruht auf relativ größerer Streuung dieser Werte und kann daher vernachlässigt werden.)

Abbildung C: Altersabhängigkeit der ODG-Werte

(——— = ohne,
------- = mit Neurol.)



4.05 Neuroleptika -Art und Dosierung:

4.051 Die bisher geschilderten Ergebnisse erlauben keine Rückschlüsse auf die verschiedenen pharmakologischen Formen der verwendeten Neuroleptika. Um hier zu Aussagen zu gelangen, folgten wir der Einteilung von HAASE (14), hoch-, mittel- und niederpotente Neuroleptika zu unterschieden. Diese Einteilung orientiert sich an der gebräuchlichen Dosierung von Megaphen als Bezugswert und mißt die neuroleptische Potenz anderer Pharmaka daran, wie hoch diese zu dosieren sind, um die gleiche spezifische Wirkung hervorzurufen wie die Vergleichs-Standardmenge Megaphen. Liegen diese Dosen in der Größenordnung wie bei Megaphen, so handelt es sich definitionsgemäß um mittelpotente, wenn sie darüber liegen um nieder-, wenn darunter um hochpotente Neuroleptika)s. Tab. 2). Während sich bei unseren Untersuchungen beim Vergleich mittel- und niederpotenter Pharmaka keine signifikanten Unterschiede in den Kreislaufnebenwirkungen aufweisen ließen, zeigten sich bei der Gegenüberstellung mit den hochpotenten doch gravierende Differenzen. Die bei unseren Patienten verwandten Neuroleptika sind in Tabelle 2 aufgeführt. Angesichts dieser Liste standen bei diesem Vergleich im Endeffekt Abkömmlinge des Phenothiazins und Thioxanthens mit niederer bis mittlerer Potenz gegenüber solchen des Butyrophenons mit hoher Potenz: liegen die medikamentös bedingten Änderungen der Druck- und Pulsationswerte bei den Phenothiazin- und Thioxanthenderivaten deutlich über dem Gesamtdurchschnitt aller Patienten, so verhalten sich diese bei den Butyrophenonen in auffälligem Maße umgekehrt. Ja, die Signifikanztests zeigen, daß bei den hochpotenten Mitteln überhaupt keine therapiebedingten Änderungen von P_m und PV/T mit hinreichender Wahrscheinlichkeit nachzuweisen sind, d.h. die auftretenden Mittelwertdifferenzen dieser Größen können rein zufällig entstanden sein (Tab. 7).

Tabelle 7

Verhalten der ophthalmodynamischen Werte in Abhängigkeit von Potenz und Dosierung der Neuroleptika (115)

a) neuroleptische Potenz:

Potenz		Mitteldruck	Amplitude	PV/T	PV/A
schwach bis mittel	ohne Beh.	117, 9	66, 3	71, 3	0, 80
	mit Beh.	109, 0	57, 3	79, 7	1, 01
	Differenz	- 8, 9	- 9, 0	+ 8, 4	+ 0, 21
	Differenz (%)	- 7, 6	- 13, 6	+ 11, 8	+ 26, 2
(sehr) stark	ohne Beh.	115, 6	68, 9	89, 8	1, 02
	mit Beh.	113, 1	64, 3	90, 6	1, 13
	Differenz	(- 2, 5)	- 4, 6	(+ 0, 8)	(+ 0, 11)
	Differenz (%)	(- 2, 2)	- 6, 7	(+ 0, 89)	(+ 10, 8)

b) Dosierung der schwächer potenten Neuroleptika:

Dosis		Mitteldruck	Amplitude	PV/T	PV/A
<100 (Stand.)	ohne Beh.	118, 4	66, 2	68, 3	0, 79
	mit Beh.	111, 2	55, 4	77, 3	0, 98
	Differenz	- 7, 2	- 6, 8	+ 9, 0	+ 0, 19
	Differenz (%)	- 6, 0	- 10, 3	+ 13, 2	+ 24, 0
>100 (Stand.)	ohne Beh.	116, 2	67, 1	75, 2	0, 80
	mit Beh.	105, 0	54, 7	82, 8	1, 04
	Differenz	- 11, 2	- 12, 4	+ 7, 6	+ 0, 24
	Differenz (%)	- 9, 6	- 18, 5	+ 10, 1	+ 30, 00

( ) = keine Signifikanz

4.052 Auf der Grundlage der Dosierungs-Standardtabellen bei HAASE (14) und auch bei TÖLLE (36) wurden für die Frage einer Dosisabhängigkeit der geschilderten Effekte die Tagesdosen der einzelnen Patienten

auf den Standard (Megaphen = 1) umgerechnet. Es konnten so einzelne Dosierungsgruppen zueinander in Beziehung gesetzt werden. In anbetracht des vorgenannten Ergebnisses wurde dieser Vergleich auf die Gruppe der mittel- und niederpotenten Medikamente beschränkt. So wurden zwei Dosierungsgruppen gebildet, wobei als Vergleichsgrenze der Standard 100 (= 100 mg Megaphen pro die) gewählt wurde. Es ergab sich, daß P_m, Amplitude und geringgradig auch PV/A bei höheren Dosen die stärkeren Veränderungen aufwiesen, während das PV/T ein umgekehrtes Verhalten zeigte.

4.06 Zusatzmedikation:

Versucht man, einen Einfluß zusätzlich verabreichter, kreislaufwirksamer Medikamente auf die geschilderten Wirkungen der Neuroleptika nachzuweisen, so zeigen die verschiedenen Gruppen im allgemeinen keine faßbaren Besonderheiten. Eine Ausnahme bildet hier eine Gruppe von 10 Patienten, denen gefäßerweiternde Mittel vom Typ des Theophyllin verabreicht wurden. Diese Patienten zeigen auffällig über dem Durchschnitt liegende neuroleptabhängige Kreislaufreaktionen, wobei noch einmal zu betonen ist, daß die genannten Zusatzmedikamente in Art und Dosierung während der gesamten Testzeit konstant weitergegeben wurden.

Tabelle 8

Verhalten der ODG-Werte bei Patienten mit zusätzlicher Theophyllin-Medikation neben der Behandlung mit Neuroleptika und ohne diese (10)

	Mitteldruck	Amplitude	PV/T	PV/A	Puls
Ohne Behandlung	128,4	69,8	60,2	0,69	75
Mit Behandlung	112,4	58,3	77,9	1,05	112
Differenz	- 16,0	- 11,5	- 17,7	+ 0,36	+ 37
Differenz (%)	- 12,4	- 16,5	+ 29,5	+ 52,00	+ 49,5

Die auftretenden Änderungen, die sich sowohl in einem stärkeren Absinken von Mitteldruck und Amplitude als auch einem vermehrten Anstieg von PV/T und PV/A niederschlagen, wurden also nicht etwa durch eine damit einhergehende Veränderung in der zusätzlich vergebenen Medikation hervorgerufen.

4.07 Kreislauf:

Eine ähnliche, wenn auch geringer ausgeprägte Verstärkung der hervorgerufenen Mitteldrucksenkung - verglichen mit dem Gesamtkollektiv - findet sich bei den Patienten, die in der Kreislaufanamnese kompensierte Myocardschädigungen oder hypotone Regulationsstörungen aufzuweisen haben.

Tabelle 9

Verhalten der ODG-Werte bei Patienten mit Herzmuskelschädigungen unter Behandlung mit Neuroleptika und ohne diese (41)

	Mitteldruck	Amplitude	PV/T	PV/A	Puls
Ohne Behandlung	120, 3	69, 7	78, 2	0, 79	86
Mit Behandlung	109, 3	60, 2	89, 5	0, 99	90
Differenz	- 11, 0	- 9, 5	(+ 3, 3)	+ 0, 20	+ 4
Differenz (%)	- 8, 9	- 13, 6	(+ 4, 2)	+ 25, 3	+ 4, 7

( ) = keine Signifikanz

Tabelle 10

Verhalten der ODG-Werte ohne und mit Neuroleptika-Behandlung bei Patienten mit Orthostase-Störungen (42)

	Mitteldruck	Amplitude	PV/T	PV/A	Puls
Ohne Behandlung	110, 3	60, 1	71, 7	0, 94	76
Mit Behandlung	100, 8	53, 1	78, 0	1, 14	77
Differenz	- 9, 5	- 7, 0	+ 6, 3	+ 0, 20	+ 1
Differenz (%)	- 8, 6	- 11, 7	+ 8, 8	+ 21, 2	+ 1, 3

Im Verhalten von Amplitude, PV/T oder PV/A lassen sich hier allerdings keine bemerkenswerten Differenzen zum Gesamtdurchschnitt nachweisen.

4.08 Ophthalmo-brachiale Relation:

Im Hinblick auf die Diskussion der ophthalmo-brachialen Relation (11) wurde der Quotient aus kephalem und brachialem Mitteldruck ebenfalls auf die Beeinflußbarkeit durch die zur Debatte stehenden Pharmaka untersucht. Hier war ein Abfall infolge der Behandlung von 1,04 auf 1,01 zu verzeichnen, das entspricht also rd. 3% des Ausgangswertes. Mit diesem Ergebnis stimmen praktisch die bereits berichteten Unterschiede zwischen der Senkung des ophthalmischen und der des brachialen Mitteldrucks überein.

4.09 Korrelationen:

4.091 Hochsignifikante Korrelationen waren zu konstatieren zwischen der Höhe des Ausgangswertes und der des neurolept-bedingten Abfalls bzw. Anstiegs bei Mitteldruck und Pulsationsvolumen. Dabei ergab sich ein negative Korrelation, d.h. ein umgekehrtes Abhängigkeitsverhältnis zwischen PV und PV-Änderung: die niedrigeren PV-Ausgangswerte zeigen einen relativ größeren Anstieg.
Positiv dagegen ist die Korrelation zwischen P_m und P_m-Änderung: die höheren Mitteldruckgrößen zeigen auch die größere Abfalltendenz.

4.092 Eine ebenso hochsignifikante Korrelation ($p < 1\%$) war herzustellen zwischen Mitteldruck einerseits und PV/A andererseits; es handelt sich dabei um eine reziproke Abhängigkeit, wobei also die PV/A-Werte der einzelnen Patienten umso höher lagen, je kleiner das zugehörige P_m war.

4.10 Gefäßsklerose:

Der Frage, wieweit pathologische Gefäßveränderungen zu den übrigen Resultaten in Beziehung zu setzen waren, mußte bei einer Untersuchung des höheren Lebensalters mit besonderem Gewicht belegt werden.

Tabelle 11

Verhalten der ophthalmodynamischen Werte bei Patienten mit nachgewiesener retinaler Gefäßsklerose (13)

	Mitteldruck	Amplitude	PV/T	PV/A	Puls	PV/P
Ohne Behandlung	131, 2	72, 6	80, 1	0, 79	84	
Mit Behandlung	117, 8	72, 1	89, 9	0, 91	82	2, 36
Differenz	- 13, 4	(- 0, 5)	(+ 9, 8)	(+ 0, 12)	2	(± 0, 84)
Differenz (%)	- 10, 2	(- 0, 7)	(+ 12, 4)	(+ 15, 2)	- 2, 4	

( ) = keine Signifikanz

Es zeigte sich, daß die Gesamtheit der in der klinischen Befunderhebung gefundenen Hinweise auf eine lokalisierte oder generalisierte Gefäßsklerose in toto sich in den charakteristischen ODG-Ergebnissen nicht nennenswert vom Mittel des Gesamtkollektivs abhob.

4.101 Anders verhielt es sich mit dem Befund der Retina-Gefäßsklerose, die sich außer im optischen Bild des Augenhintergrundes auch im ODG zu erkennen gab. Hinzuweisen ist hier zunächst auf den erhöhten Mitteldruckabfall, der mit einem extrem hohen P_m-Ausgangswert von 131 mmHg (vgl. 4.091) einherging. Demgegenüber findet sich eine von der Medikation nahezu unbeeinflußte Druckamplitude. Auch für einen Anstieg der mittleren PV- bzw. PV/T-Werte kann - trotz scheinbarer Erhöhung infolge großer Streuung - keine Signifikanz nachgewiesen werden.

4.102 Bei der Beurteilung dieser Patientengruppe erhielt der Quotient PV/P (vgl. 4.033) besondere Bedeutung: mit einem Wert von 2, 36 bei der Gruppe mit nachgewiesener Retina-Gefäßsklerose (13 Pat.) lag er um 20% unter dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs von 2, 95. Noch deutlicher wird der Vergleich mit den Patienten ohne irgendwelche Anzeichen einer Gefäßsklerose: deren mittleres PV/P lag mit 3, 20 sogar um 25% über dem der genannten Gruppe. Darüber hinaus ist die Streubreite dieser Gruppe hinsichtlich des PV/P stark verschieden von der der übrigen Patienten: beträgt die

Standardabweichung allgemein s = ± 1,41, so beläuft sie sich bei der hier besprochenen Gruppe auf lediglich s = ± 0,84. In Übereinstimmung mit dieser relativ geringen Streuung um den ohnehin niedrigen Mittelwert ist festzustellen, daß der niedrigste überhaupt gemessene PV/P-Wert von 0,94 eben aus dieser Gruppe stammt, während deren Maximalwert 3,60 nicht übersteigt, wobei der Maximalwert des Gesamtkollektivs sich auf 7,0 beläuft.

4.103 Die dem PV/P analoge Größe des PV/A zeigt in ihren Ausgangswerten in der Retinasklerose-Gruppe keine eindeutige Differenz zur Grundgesamtheit (das Mittel von 0,79 bei diesen Patienten liegt nur wenig unter dem Mittelwert der Gesamtheit von 0,85); im Ausmaß der durch Neuroleptika hervorgerufenen Änderung jedoch fand sich ein deutlicher Unterschied: für einen Anstieg, wie er ja für das Gesamtkollektiv gesichert werden konnte, fand sich hier keine Signifikanz.

4.11 Versuche schließlich, den einzelnen Krankheitsbildern unterschiedliche Auswirkungen der Neuroleptika auf die Kreislaufgrößen zuzuordnen, scheiterte am Mangel signifikanter Resultate. Ebensowenig konnten nennenswerte Unterschiede zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden.

5. DISKUSSION

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die Untersuchungen bestätigen an einer repräsentativen Zahl von Alterspatienten die bereits von anderen Autoren (6, 9, 19, 20, 22, 27, 28, 34, 35) gefundenen Ergebnisse, denen zufolge Neuroleptika, insbesondere Phenothiazine, Kreislaufreaktionen als Nebenwirkung hervorrufen, die sich in einer Senkung des Blutdrucks, Anstieg der Pulsfrequenz und Einengung der Blutdruckamplitude ausprägen.

Die mit dem ODG gefundenen Meßwerte erlauben jedoch weitgergehende Aussagen: im kephalen Stromgebiet treten diese Verhältnisse in den Messungen deutlicher zutage, außerdem wird eine vergrößerte Pulsationsamplitude der orbitalen Arterien registriert. In den verschiedenen Altersklassen machen sich die genannten Effekte unterschiedlich bemerkbar; ebenso weichen Patienten mit Orthostase-Störungen, Vorschädigungen des Myocards und pathologischem Retinabefund von der Gesamtheit ab.

Eine Verstärkung der kreislaufwirksamen Nebenwirkungen erfolgte unter zusätzlicher, kontinuierlich verabreichter Medikation von Theophyllin-Derivaten. Grundlegend different verhielten sich Gruppen von Phenothiazin- und Thioxanthen-Abkömmlingen einerseits und Butyrophenonen andererseits: letztere zeigten die aufgeführten Effekte nur in minimalem Grade. Bei den weniger potenten Neuroleptika zeigte sich zudem eine Abhängigkeit der Kreislaufänderungen von der applizierten Dosis.

Neu eingeführt wurden zwei Testgrößen, PV/P und PV/A, deren erstere - quasi als Nebenbefund - in Zusammenhang mit objektiven Sklerosezeichen der Retina gebracht werden konnte, während das PV/A in erster Linie als zusätzlicher Indikator für kreislaufdyna-

mischen Effekte von Neuroleptika herangezogen werden konnte. Außerdem war ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Mitteldrucks und der des PV/A im Sinne einer negativen Korrelation zu konstatieren.

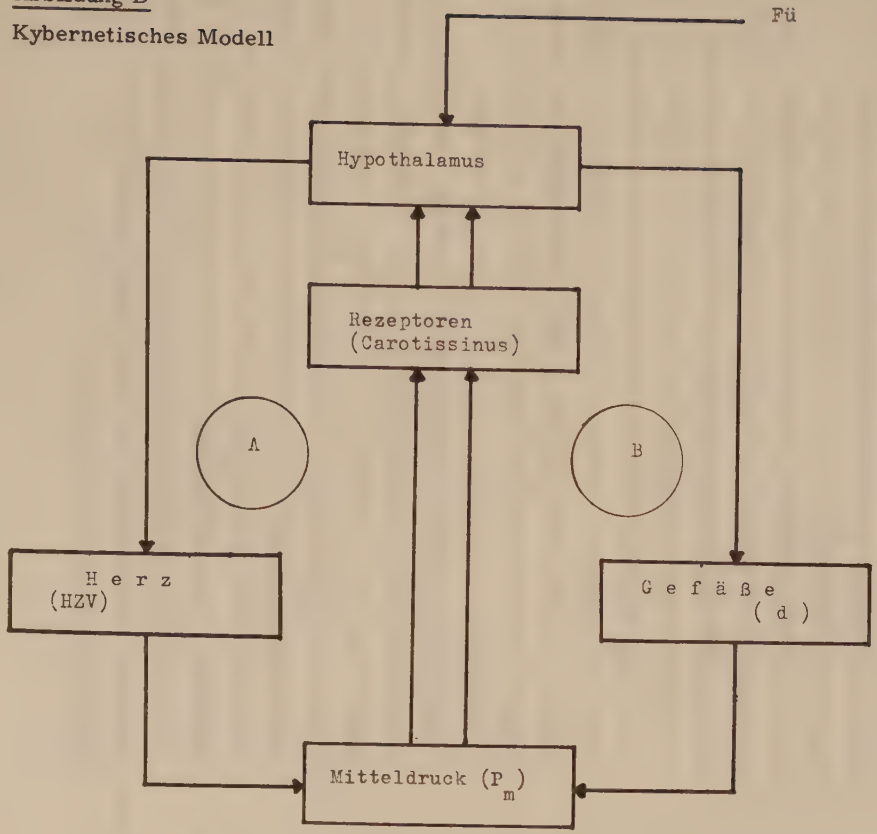
5.2 Kybernetisches Grundmodell:

5.21 Die Deutung der aufgeführten Resultate ist nicht problemfrei. Eine wesentliche Schwierigkeit liegt in der Unkenntnis über den Wirkungsmechanismus neuroleptischer Pharmaka. In der Senkung des Mitteldrucks wird man zunächst eine sympatholytische Wirkung sehen können, wie sie bereits von LINKE (27), SPITZBARTH (34) u.a. postuliert wurde. Die Frage bleibt freilich, welcher Mechanismus diesen Effekt herbeiführen soll und welche Folgerungen aus diesen Ergebnissen zu ziehen sind.

5.22 Versucht man, die für die Beurteilung unserer Meßresultate relevanten Größen in einem Modell zueinander in Beziehung zu sezten, so bietet sich das für die Darstellung physiologischer Interdependenzen bewährte Schema des Regelkreises an (18). In Abb. D wurde der Versuch unternommen, ein "vermaschtes" System von 2 Regelkreisen (A und B) vereinfachend darzustellen. Es mag der Veranschaulichung des folgenden Erklärungsversuchs der Zusammenhänge dienen.

Abbildung D

Kybernetisches Modell



- Führungsgröße (Sollwert)
- Regler (Kreislaufzentrum)
- Meßfühler

R e g e l k r e i s e
A und B

- Stellglieder (Ist-Wert-Korrektur)
  zugleich im Gegenkreis:
  Störgrößen
- Regelstrecke (Ist-Wert)

Der Mitteldruck (P_m), als Kristallisationspunkt aller weiteren Überlegungen, kann grundsätzlich über zwei "Stellglieder" reguliert werden: 1. das Herz und 2. die Gefäße, genauer: das Herzzeitvolumen (HZV) und den peripheren Widerstand (W). Die Größe dieser Faktoren wird bestimmt durch Informationen, die vom Kreislaufzentrum im Hypothalamus ("Regler") an die Stellglieder weitergegeben werden, nachdem der "IST-Wert" des P_m über die dafür zuständigen Pressorezeptoren im Carotissinus ("Meßfühler") dem Regler zugeleitet worden ist. Dort wird der IST- mit dem SOLL-Wert verglichen, der dem Regler in Gestalt der "Führungsgröße" vorgegeben ist. Diese wiederum ist dabei von einer Fülle anderer Faktoren, insbesondere der peripheren Stromgröße, abhängig. Die über beide Stellglieder geschlossenen Informationsschleifen stellen - jede für sich - jeweils einen Regelkreis dar.

Sieht man beide Kreise in systematischer Trennung, so wird deutlich, daß das Stellglied des einen Kreises zugleich eine "Störgröße" für den anderen darstellt; d.h. eine isolierte Änderung etwa des Gefäßwiderstandes mit daraus resultierender Mitteldruckänderung, würde - bei konstant bleibender Führungsgröße - im Regelkreis A eine Gegenregulation zur Kompensierung der eingetretenen "Störung" provozieren. Dies wäre vor allem dann zu berücksichtigen, wenn etwa zugeführte Pharmaka nur auf eines der Stellglieder blockierend wirkten.

5.23 Versucht man, vor dem Hintergrund dieser Modellvorstellung eine Klärung der beschriebenen P_m-Senkung herbeizuführen, und bezieht man in diese Betrachtung die Tatsache mit ein, daß bei unseren Messungen - durchaus in Übereinstimmung mit den zitierten Autoren - beim Gesamtkollektiv der Patienten eine Steigerung der Pulsfrequenz gefunden wurde, so liegt nahe, den Ursachenfaktor für die Druckänderung im Bereich einer gestörten Gefäßregulation zu suchen. Die gesteigerte Herzschlagfolge (normalerweise Zeichen für den Versuch, das HZV zu vergrößern) wäre so als gegenregulatorische Vermehrung der Herztätigkeit zu interpretieren.

Die spezifischen Meßwerte der Ophthalmodynamographie gestatten es jedoch, die Überlegungen weiter zu führen.

5.3 Beurteilung der ODG-Werte:

5.31 Richtet man das Augenmerk speziell auf den kephalen Gefäßbereich, so wird hier die Fragestellung kompliziert durch die besonderen Regulationsverhältnisse der cerebralen Durchblutung, die in dieser Arbeit ja eingehender zu berücksichtigen ist. Den Ergebnissen der Hirnkreislaufphysiologie (3, 13, 31) zufolge wird das cerebrale Widerstandsgebiet weit weniger als andere Stromgebiete über zentralnervale Mechanismen reguliert, sondern ist viel mehr abhängig von lokal-humoralen Einflüssen, die vornehmlich über unterschiedliche H-Ionen-Konzentration die lokalen Durchblutungsverhältnisse beeinflussen. Hierzu gesellt sich der als autonom zu bezeichnende Mechanismus der Autoregulation der Hirngefäße. Dieser beruht auf dem Bayliss-Effekt und erlaubt eine peripher geregelte Anpassung der Gefäßspannung an den jeweils herrschenden Mitteldruck: die Vasomotoren wirken einer stärkeren Dehnung der Gefäßwand bei erhöhtem Gefäßbinnendruck durch vermehrte Kontraktion entgegen. Strenggenommen stellt zwar die Fähigkeit zur Autoregulation eine Eigenschaft aller Gefäße dar, tritt aber in den Hirn- (wie übrigens auch den Nierengefäßen) in besonderem Maße zutage.
Es sind also zwei Regelungsfaktoren, deren einer vom cerebralen Stoffwechselgeschehen, deren anderer von der hämodynamischen Gesamtsituation des Organismus beeinflußt wird, welche die Hirndurchblutung in relativer Unabhängigkeit vom übrigen Kreislaufgeschehen konstant zu halten versuchen. Sie sind zu berücksichtigen, will man die Ergebnisse der ODG-Messungen richtig beurteilen.

5.32 Eine speziell dem ODG vorbehaltene Meßgröße stellt das sog. Pulsationsvolumen (PV) der orbitalen Arterien dar. Es fragt sich, welche Bedeutung seiner Zunahme unter neuroleptischem Einfluß beizumessen ist.
Isoliert betrachtet könnte diese PV-Zunahme als eine gleichzeitige Erhöhung der Durchblutungsgröße in den betroffenen Gefäßbereichen

gedeutet werden, denn ein erhöhter Blutstrom könnte unter bestimmten Bedingungen infolge einer Zunahme des Herzschlagvolumens auch zugleich mit einer erhöhten Volumenpulsation gekoppelt sein. Damit könnte auf eine Zunahme der Hirndurchblutung geschlossen werden.

Der Schlüssigkeit einer solchen Betrachtungsweise steht jedoch entgegen, daß mit eher größerer Berechtigung - bei isolierter Beurteilung der PV-Änderung - auch das Gegenteil denkbar wäre: infolge einer Zunahme des cerebralen Widerstandes auf der Grundlage der skizzierten autonomen Regulationsmöglichkeit kann es zu einem Aufstau des Blutes vor diesem "Engpaß" kommen und daraus eine stärkere Gefäßpulsation resultieren. So gesehen wäre eine Verminderung der Hirndurchblutung bei erhöhtem Widerstand anzunehmen. In anderem Zusammenhang wurde eine ähnliche These z.B. von BRENNER (7) vertreten. Diese Auffassung impliziert jedoch - der Logik ihrer Begründung folgend - zumindest eine gleichzeitige Vergrößerung der Blutdruckamplitude in Korrelation mit dem PV-Anstieg. Unsere Messungen zeigten dagegen, daß unter der neuroleptischen Wirkung die Amplitude eingeengt wird.

Damit fällt die Stringenz beider Hypothesen, wenngleich die Möglichkeit einer so oder so veränderten Hirndurchblutung dadurch nicht etwa susgeschlossen werden kann, nur daß dann andere, bisher nicht explizit genannte Gründe dafür verantwortlich wären.

5.4 PV/A:

Zur Begründung des PV-Anstiegs wird somit die Überlegung mit heranzuziehen sein, daß eine größere Volumenpulsation - ungeachtet anderer Faktoren - auch als Folge einer herabgesetzten Volumenelastizität, d.h. einer größeren Dehnbarkeit der pulsierenden Gefäße betrachtet werden kann: das schlaffere Gefäß ist bei gleicher Kraft leichter dehnbar.

5.41 Wertet man in diesem Sinne den PV- und PV/T-Anstieg als Maß für die Gefäßdehnbarkeitszunahme im kephalen Gebiet, so führt doch unter Heranziehung der Abb. C und Tab. 6 die Berücksichtigung der

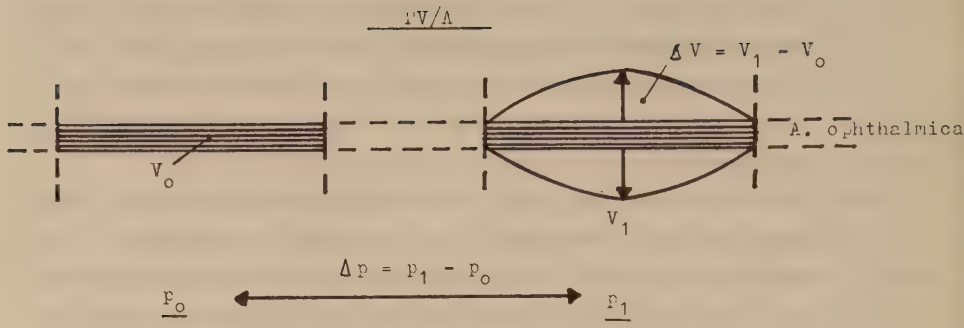
Altersabhängigkeit zu dem zunächst erstaunlichen Tatbestand, daß daran gemessen die Gefäßerschlaffung gerade bei den älteren Patienten am ausgeprägtesten sein müsse. Diese Vorstellung jedoch hält Plausibilitätserwägungen nicht stand, da die mit dem Alter zunehmende allgemeine Gefäßrigidität ein solches Verhalten paradox erscheinen läßt.

Zur Verifizierung oder Relativierung der vorliegenden Daten wäre hier eine exakte Bestimmung der Gefäßdehnbarkeit zu fordern, die sich nach der Methode anderer Untersucher (12) aus der Pulswellengeschwindigkeit errechnen läßt. Diese wird üblicherweise über der A. carotis gemessen; es ist dieses Verfahren jedoch mit einem nicht unbeträchtlichen Aufwand verbunden, der sich mit dem methodischen Anliegen dieser Arbeit nicht zur Deckung bringen ließe, und birgt zudem den Nachteil, daß der Schluß von der Gefäßdehnbarkeit der A. carotis auf die der intraorbitalen Arterien, deren PV ja bestimmt wurde, nicht notwendig zwingend ist.

5.42 In Rechnung stellend, daß die Volumenpulsation eines Gefäßes sowohl von dessen Wandelastizität als ebenso von der Blutdruckamplitude abhängig ist, gelangt man zunächst zu der Feststellung, daß die Altersabhängigkeit dieser Größe sich in Abb. C einleuchtender darstellt: verglichen mit den älteren Patienten könnte die wesentlich stärkere Einengung der Druckamplitude bei den jüngeren Patienten dem Anstieg des PV entgegenwirken, wodurch sich eine relativ stärkere PV-Zunahme im höheren Lebensalter halbwegs plausibel machen ließe.

Um jedoch einer Aussage über die Änderung der Gefäßelastizität auch quantitativ näher zu kommen, hat der Autor versucht, den Quotienten aus maximalem Pusationsvolumen und Druckamplitude als Vergleichsmaß der Gefäßdehnbarkeit zu verwenden. Dem liegt folgender theoretischer Gedankengang zugrunde (Abb. E):

Abbildung E:



Wenn V_o den diastolischen und V_1 den systolischen Füllungszustand der A. ophthalmica darstellt, so ist der Quotient $V/\Delta p$ ein direktes Maß der Volumendehnbarkeit des Gefäßes.
Näherungsweise entspricht PV/A diesem Quotienten (s. Text).

Der Volumenelastizititäskoeffizient eines Gefäßes ist physikalisch definiert als

$$E' = \frac{\Delta p}{\Delta V},$$

bzw. die Gefäßdehnbarkeit als deren reziproker Wert:

$$\frac{1}{E'} = \frac{\Delta V}{\Delta p}.$$

Nun ist aber in Anwendung dieser Gleichung auf die mit dem ODG gewonnenen Werte ΔV mit dem PV korreliert, während Δp identisch ist der Blutdruckamplitude. Das läßt sich folgendermaßen begründen: Das elastische Gefäßsystem der intraorbitalen Arterien hat beim diastolischen Druck p_o ein bestimmtes Volumen V_o; die mit jedem Pulsschlag einsetzende kurzfristige Druckerhöhung führt zu einer vorübergehenden Volumenzunahme dieses Schlauchsystems, so daß zum Zeitpunkt des maximalen Druckes p_1, d.h. dem systolischen Wert, das maximale Volumen V_1 besteht. Die Differenz $p_1 - p_o = \Delta p$ stimmt also mit der Amplitude überein. Andererseits überträgt sich die Volumendifferenz $V_1 - V_o = \Delta V$ als Pulsation auf die Augenmanschette; was allerdings als PV meßbar wird, ist im

strengen Sinn die Summe von V_o und ΔV, d.h. das gesamte systolische Volumen, da die gemessene Pulsation bis zum Erreichen der Diastole stets aus dem kollabierten Gefäßzustand heraus erfolgt. Der diastolische Füllungszustand V_o kann jedoch aus zwei Gründen als relativ unbedeutend angesehen werden:

1. ist er bei demselben Patienten bei beiden Messungen als konstant zu betrachten, und

2. kann er gegenüber dem ΔV als relativ klein angesehen werden.

In unserer Untersuchung konnten wir lediglich den Quotienten PV / Amplitude bestimmen, strenggenommen gilt also die Beziehung:

$$PV/A = \frac{1}{E'} + f,$$

wobei: $f = \frac{V_o}{\text{Amplitude}}$ einen Korrekturfaktor darstellt.

Unter der Annahme, daß f eine direkte Beziehung zwischen PV/A und $\frac{1}{E'}$ nur unbedeutend stört, kann PV/A als Gefäßfaktor gelten, der ein annäherndes Relativmaß für die mittlere Volumendehnbarkeit der intraorbitalen Arterien darstellt.

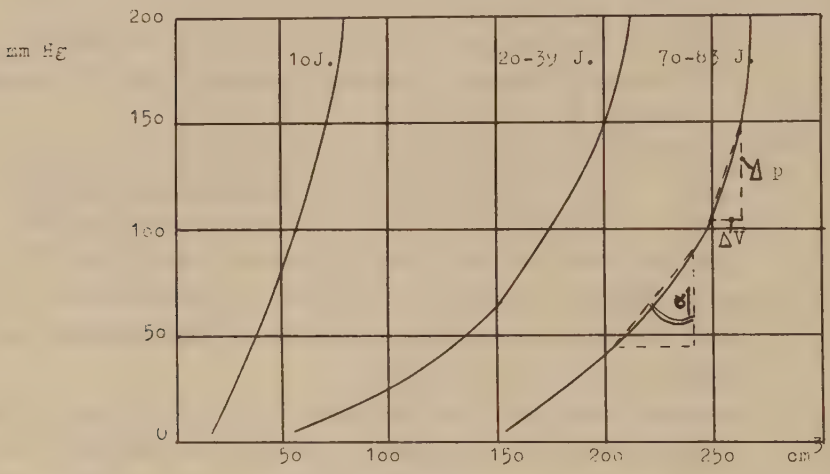
Allein die Betrachtung der Ausgangswerte des PV/A ohne neuroleptischen Einfluß zeigt in der negativen Alterskorrelation eine praktische Bestätigung der theoretischen Begründung: die älteren Patienten weisen als Zeichen der höheren Gefäßrigidität die kleineren PV/A-Werte auf.

5.5 Volumendehnbarkeit:

5.51 Mit Hilfe des PV/A kann also wahrscheinlich gemacht werden, daß eine Zunahme der Gefäßvolumendehnbarkeit - zumindest im kephalen Bereich - der beschriebenen Druckverminderung unter neuroleptischem Einfluß parallel läuft. Die Vermutung liegt nahe, daß die gemessenen Änderungen dieser Größe für die Orbitalgefäße schlicht die Folge des Mitteldruckabfalls darstellen; der eigentümliche Verlauf von Druck-Volumen-Diagrammen für Gefäße gerade älterer Patienten (33, 39) (Abb. F) könnte eine solche Beziehung bereits begründen. Andererseits kann freilich im Verhalten des PV/A auch ein möglicher Hinweis darauf gesehen werden, daß

eine allgemeine Verminderung des Vasomotorentonus mit darin begründeter Zunahme der Gefäßdehnbarkeit und Herabsetzung des peripheren Widerstandes als Ursache der P_m-Senkung in Betracht kommt.

Abbildung F: Druck-Volumendiagramm der ganzen Aorta (nach SIMON und MEYER)



Der Quotient $V/\Delta p = \tan \alpha$ ist als Maß für den Anstieg der Druck-Volumencharakteristik zugleich der Koeffizient der Volumendehnbarkeit.
Es wird ersichtlich, daß die Volumendehnbarkeit des Gefäßes abhängt sowohl von der absoluten Höhe des herrschenden Druckes als auch vom Alter des Patienten.

Jede dieser causalen Beziehungen für sich genommen ließe erwarten, daß der Grad der Drucksenkung (ΔP_m) korreliert sei mit dem Maß der Dehnbarkeitsänderung ($\Delta PV/A$), sei nun die erste die Ursache der zweiten Größe oder umgekehrt. Der zur Prüfung dieser Frage durchgeführte Korrelationstest (Korrelationskoeffizient $r = 0,04$ bei 230 Wertepaaren) erbrachte jedoch keinen Hinweis auf einen derartigen Zusammenhang.

5.52 Dennoch gibt es für beide Vermutungen zusätzliche Bestätigungen. Wie aus Abb. C und Tab. 6 ersichtlich, ist der Maximalwert des $\Delta PV/A$ in der Altersgruppe 0 vereint mit einem minimalen ΔP_m, während für die höhere Altersgruppe 2 das Gegenteil zutrifft: hier findet sich bei nur geringer PV/A-Änderung ein maximales ΔP_m. Da bekannt ist, daß die Druck-Volumen-Kurve bei älteren Patienten im Bereich höherer Druckwerte einen steileren Verlauf hat (Abb. F), wäre dieses unterschiedliche Verhalten der Altersgruppen erklärbar.

Betrachtet man also die PV/A-Änderung als reine Folgeerscheinung eines nicht vaskulär bedingten Druckabfalls, so wird man - vor dem Hintergrund der skizzierten kybernetischen Modellvorstellung - die Ursache dafür im Bereich des Herzens zu suchen haben. Beachtet man in diesem Zusammenhang, daß der P_m-Abfall außer mit dem Alter auch mit seiner Ausgangshöhe korreliert ist (was statistisch erhärtet werden konnte), so liegt in Beziehung auf die Herzfunktion die Interpretation nahe, daß eine Hemmung der Herzwirkung sich eben gerade dort in besonderem Maße bemerkbar macht, wo - wie beim Alterspatienten - die Herzleistung bei hypertoner Kreislauflage und häufig vorgeschädigtem Herzmuskel ohnehin nahe der oberen Grenze ihrer Kapazität beansprucht wird.

So wurde bei gezielterer Nachprüfung bei der Gruppe der Myocardgeschädigten im gleichen Sinne ein überdurchschnittlicher Druckabfall registriert.

Um aber den direkten Einfluß neuroleptischer Pharmaka auf die Herzregulation noch wahrscheinlicher zu machen, wäre zur Demonstration eine Patientengruppe heranzuziehen, deren Gefäßreaktion im Sinne einer Tonusverminderung mit herabgesetztem peripheren Widerstand als praktisch unbedeutend, zumindest erschwert angesehen werden darf.

5.6 Sklerosepatienten:

5.61 Wir zogen hierfür Patienten in Betracht, die sich auf Grund objektiver Befunde durch besondere sklerotische Gefäßrigidität auszeichneten. Wie die Ergebnisse zeigen, ergaben sich keine bemerkenswer-

ten Besonderheiten in dieser Gruppe, sofern jede Art von Sklerosezeichen in gleicher Weise bewertet wurde. Speziell die Patienten jedoch, welche im Bild des Augenhintergrundes eine Sklerosierung der Retinagefäße zeigten, lieferten - offenbar der größeren Signifikanz dieses Symptoms wegen - aufschlußreichere Resultate.

5.62 Wir versuchten zunächst, den Befund der Retina-Gefäßsklerose aus dem ODG selbst zu erschließen. Da die bisweilen verwendete Größe des Anstiegswinkels der Pulsationskurven von Gerätefaktoren abhängig ist, ermittelten wir als Standardmaß für den Anstieg dieses Winkels das PV/P (vgl. 4.033). Es hat physikalisch die selbe Dimension wie das PV/A (vgl. 5.42), bezieht sich jedoch im Gegensatz zu jenem nur auf den Anfangsteil der Kurve, bevor also die Tangente der Pulsations-Maxima ("Hüll-Kurve") sich der Horizontalen nähert. Während das PV/A ein Gradmesser ist für die mittlere Gefäßvolumendehnbarkeit, so stellt das PV/P einen solchen dar für die Dehnbarkeit des Gefäßes in nur wenig gefülltem Zustand. Da diese Größe praktisch den Verlauf des Druck-Volumen-Diagramms am systolischen Wert wiederspiegelt, ist zu erwarten, daß ihr Wert von der Höhe des systolischen Druckes einerseits und der Druck-Volumen-Charakteristik andererseits abhängig ist, u. zw. muß sie bei hohen systolischen Werten und steilem Kurvenanstieg relativ klein ausfallen (Abb. F).
Wir meinen daraus ableiten zu können, daß ein relativ kleines PV/P den Hinweis auf eine sklerosebedingte Gefäßwandstarre der A. ophthalmica liefert. Tatsächlich ließ sich die so vermutete Beziehung wahrscheinlich machen: die objektiv nachgewiesene Gefäßsklerose der Retina war deutlich gekoppelt mit den niedrigen PV/P-Werten. Zwar erlauben unsere Untersuchungen noch nicht, bestimmte quantitative Angaben zu fixieren, die als eindeutige Kriterien einer Sklerose der A. ophthalmica gelten könnten, da vom pathologischen Befund der Retinagefäße her nicht ohne weiteres auch der gleiche Zustand für die übrigen intraorbitalen Arterien behauptet werden kann, zudem war die Streuung unserer Werte dafür zu hoch.

Dennoch scheint der Zusammenhang zwischen kleinen PV/P-Werten und einer Sklerose der A. ophthalmica - als Nebenergebnis dieser Arbeit - mit hoher Wahrscheinlichkeit hergestellt worden zu sein. Wenn es gelingt, durch in vitro-Messungen eine Druck-Volumen-Charakteristik speziell sklerotischer Orbita-Gefäße herzustellen, könnte der diagnostische Wert dieser Meßgröße durch direkten Vergleich der quantitativen Beziehungen auch für den einzelnen Patienten erhöht werden. Zugleich wäre die evtl. Aussagekraft dieser Größe im Blick auf eine cerebrale Gefäßsklerose zu klären, da sie möglicherweise gegenüber dem optischen Retinabefund hierfür eine größere Signifikanz besitzt.

5.63 Im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv wies die hier besprochene Patientengruppe einen sehr hohen P_m-Ausgangswert auf, wie auch auf Grund klinischer Erfahrung (Arteriosklerose bei Hypertonikern) angenommen werden durfte. Zugleich zeigte sie einen besonders starken P_m-Abfall von über 10% bei nur geringfügigem Anstieg des PV/A. Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv zeigte die Gruppe zudem ein Absinken (!) der Pulsfrequenz um 2/min. Die Folgerung wird erlaubt sein, daß hier die vorwiegende Ursache für die Mitteldrucksenkung nicht etwa im Gefäßbereich, sondern in einem sympatholytischen Effekt der Neuroleptika auf die Herzwirkung zu suchen ist.

5.7 Theophyllin:

5.71 Dieses Resultat wird nun auf der anderen Seite ergänzt durch einen Befund, der unserer anderen oben geäußerten Vermutung (vgl. 5.51) entspricht, der zufolge aus den PV/A-Änderungen bedingt auf eine Tonusverminderung der Widerstandsgefäße mit daraus resultierender Druckverminderung geschlossen werden könne.

Bei Patienten nämlich, denen - meist mit der therapeutischen Absicht, die cerebrale Durchblutung zu fördern - neben den Neuroleptika kreislaufwirksame Zusatzmedikamente vom Typ des Theophyllin verabreicht wurden, u.zw. unverändert während beider Messungen, wurde der am stärksten ausgeprägte Druckabfall gefunden, der sich mit 12% doppelt so hoch beläuft wie beim Gesamt-

kollektiv. Ohne Zweifel ist diese Differenz eine Folge des verminderten Gefäßwiderstandes, da der Pulsfrequenzanstieg um 37/min, weit über dem Durchschnitt (3/min) liegend, offenbar eine kompensatorische Anregung der Herztätigkeit signalisiert. Die gefäßwirksame Komponente des Theophyllin wirkte also potenzierend im echten Sinne auf einen ebenfalls gefäßwirksamen Effekt der Neuroleptika.
Da sich nun bei diesen Patienten ein PV/A-Anstieg von über 50% nachweisen ließ, ist die Wahrscheinlichkeit nicht gering, daß diese Größe als Indikator des vaskulären Eingriffs in Form einer allgemeinen peripheren Tonusverminderung verstanden werden darf. Als gesichert kann dies freilich erst gelten, wenn die PV/A-Änderungen nachweisbar beträchtlich größer sind, als sich unter Berücksichtigung des jeweiligen Druckes und der zugehörigen Druck-Volumen-Charakteristik ohnehin erwarten ließe.

5.72 Die Bilanz der bisher diskutierten Ergebnisse berechtigt damit zu folgenden Feststellungen:

1. Eine Senkung des Blutdrucks im Gefolge der Neuroleptika-Therapie kann verursacht sein sowohl durch eine Tonusabnahme der Widerstandsgefäße als auch durch Verringerung der Herzaktivität.

2. In Abhängigkeit von individuellen Faktoren, wie Leistungsvermögen des Herzens, Rigidität der Gefäße oder medikamentösen Einflüssen einerseits, wie vielfältiger Vermaschung der Regelungsvorgänge andererseits kommt es zwischen beiden Kreislauf-Komponenten zu einer unterschiedlichen Gewichtsverteilung, die nur in Extremfällen näher analysiert werden kann.

5.8 Eingriffsmechanismus:

5.81 Bedenkt man nun zusätzlich, daß Patienten mit orthostatischen Regulationsstörungen ebenfalls eine stärkere Drucksenkung als die Grundgesamtheit zu verzeichnen haben, so ist daraus ein Hinweis auf eine für diese Patienten zusätzliche Störung des ohnehin bereits labilen Regelungsgleichgewichtes zu ersehen. Insgesamt kann also die neuroleptische Kreislaufwirkung als Störung der physiologischen Regelprozesse formuliert werden.

5.82 Es fragt sich dann aber, ob Genaueres über den Eingriffsort der neuroleptischen Kreislaufwirkung auszusagen ist. Vor allem drängt sich das Alternativproblem auf, ob es sich um einen eher zentralen oder eher peripheren Wirkungsmechanismus handelt. Wie bereits angedeutet, läßt sich, anderen Autoren folgend, das Gesamtbild der Kreislaufänderungen als sympatholytisch charakterisieren. Der Begriff der Adrenalinumkehr wurde angeführt (34), um zu kennzeichnen, daß möglicherweise eine Blockade der α-Rezeptoren zum Überwiegen der β-Rezeptoren-Effekte in Form der peripheren Widerstandsverminderung führe. Von daher gesehen könnte in der Rezeptorenblockade ein peripherer Mechanismus gesucht werden. Wie sich aus den bisherigen Ausführungen jedoch absehen ließ, erschöpft sich die Kreislaufwirkung der in Frage stehenden Psychopharmaka nicht in der Widerstandsverminderung, vielmehr ist in der teilweise offensichtlichen Herabsetzung des Herzzeitvolumens zudem eine bedingte β-Rezeptoren-Blockade zu sehen.

Vor diesem Hintergrund ließe sich das Gesamtphänomen als eine gleichzeitige Blockade von α- und β-Rezeptoren verstehen, wobei die α-Blockade im Regelfall überwiegt. Bei entsprechend induzierter Adrenalinumkehr wird der β-Blockade durch überdeckende Regelungsprozesse entgegengewirkt, so daß sie latent bleibt. Pharmakologische Einflüsse, die möglicherweise die α-Blockade zusätzlich verstärken, könnten dann über Anregung der physiologischen Gegenregulation sogar eine positive β-Erregung herbeiführen - ein Problem rein quantitativer Art.

Erst wenn endogene Faktoren (Gefäßsklerose) die Auswirkungen der α-Rezeptoren-Hemmung, d.h. die vollausgeprägte Erweiterung der Widerstandsgefäße verhindern, tritt die kompensatorische β-Erregung hinter der Hemmung der Herzaktivität zurück.

Damit aber kann die Ursache für die Gesamtheit der komplexen Kreislaufänderungen auch als eine zentrale Herabsetzung des Symathikotonus gedeutet werden, die im Sinne einer Sollwertverstellung von übergeordneten Zentren aus über die abhängigen Kreislaufzentren

Regelprozesse in Gang setzt, welche die Soll-Situation auf dem Boden der jeweiligen individuellen Bedingungen zu realisieren haben.

5.83 Die Entscheidung für die eine oder andere Hypothese kann auf dem Boden der hier vorliegenden Untersuchungen nicht gefällt werden. Scheint die Annahme der zentralen Sollwertverstellung sich als eleganter, weil übersichtlicher, darzustellen, so muß in diesem Zusammenhang doch zugleich auch eine Arbeit erwähnt werden, die demgegenüber als weiteres Argument für einen peripheren Eingriff am Herzen gelten kann und zugleich einer pluricausalen Theorie zuzuordnen wäre, weil das gefundene Phänomen sich nicht mehr mit Wirkungen bloß auf sympathische Rezeptoren erklären läßt. HUSTON und BELL (21) berichten nämlich über EKG-Veränderungen nach Dauerapplikation von Phenothiazinen in Gestalt eines hohen ST-Abgangs, die sich nach Absetzen der Medikamente wieder zurückbildeten. Bleibt somit die Diskussion über die Kreislaufmechanismen im einzelnen unentschieden, so zieht sie doch die weitere Frage nach sich, ob möglicherweise die spezifische Neuroleptika-Wirkung notwendigerweise mit diesen Kreislaufänderungen gekoppelt sein muß, so daß die vegetativen Erscheinungsformen als integrierter Teil der Gesamtwirkung verstanden werden müßten.

5.9 Cerebrale Durchblutung:

5.91 Für unsere Ausgangsfragestellung vordringlich bleibt jedoch vorerst zu prüfen, welcher Einfluß den geschilderten Kreislaufänderungen auf die speziell cerebrale Durchblutung zukommt. Dazu sei zunächst zu klären versucht, welche Bedeutung den unterschiedlichen Druck-Meßwerten bei ophthalmodynamischer und brachialer Bestimmung zuzumessen ist, die mit FINKE (11) als Tendenz zur relativen kephalen Hypertonie beschrieben werden kann.
Es erscheint nicht unberechtigt, eine besondere Wirkung der Neuroleptika im kephalen Gefäßbereich anzunehmen, gerade im Hinblick auf die spezifischen Regulationsmöglichkeiten der cerebralen Strombahn. Der bedingungslosen Annahme einer solchen Hypothese stehen jedoch rein meßtechnische Erwägungen im Wege. Dabei handelt es

sich vor allem um das Problem der "Druckankopplung" (29), welches sich aus der Tatsache ergibt, daß die Druckübertragung zwischen Meßmanschette und Gefäßen bei der kephalen Messung nur mittelbar über den Augenbulbus erfolgt. Die hierfür zu wünschende freie Beweglichkeit des Bulbus hängt entscheidend vom Tonus der quergestreiften Augenmuskulatur ab, so daß meist höhere Druckwerte notwendig sind, um die zur Messung erforderlichen Gefäßkomprimierung zu erreichen, als es dem herrschenden Gefäßbinnendruck nach erstrebenswert wäre. Das Phänomen der relativen "kephalen Hypertonie" in den Ausgangswerten ist gewiß nicht zuletzt auf diesen Störfaktor meßtechnischer Art zurückzuführen; es mag sogar verwundern, daß er sich nur geringfügig (4%) in den absoluten Meßwerten niederschlägt. Dazu ist anzumerken, daß bei grundsätzlich sitzender Haltung der von uns gemessenen Patienten zum Vergleich der reellen Druckwerte zwischen brachialer und kephaler Messung ohnehin das Gewicht der hydrostatischen Drucksäule zuzurechnen wäre, die sich aus der Lagedifferenz von Orbita und Oberarm ergibt.

An dieser Stelle muß auch die Anwendung der Mitteldruckformel nach WEZLER und BÖGER (40) auf orbitale Arterien der kritischen Beurteilung anheimgestellt werden, da diese Formel ursprünglich für Extremitätenpulse abgeleitet wurde. Für unsere Untersuchungen allerdings waren ja nicht absolute Einzelwerte, sondern Werterelationen zu berücksichtigen, so daß die berechneten P_m-Werte als rein numerische Bezugswerte durchaus benutzbar sein dürften.

5.92 Das Druckankopplungsproblem nun erhält vor allem dann Bedeutung, wenn unterstellt werden kann, daß der Tonus der quergestreiften Augenmuskulatur unter neuroleptischem Einfluß ebenfalls herabgesetzt wird. In diesem Fall nämlich wäre eine verbesserte Ankopplung der Meßmanschette als Ursache dafür zu sehen, daß die ermittelten kephalen Druckwerte mit Behandlung scheinbar niedriger ausfallen.

In gleicher Weise wie die Druckwerte müssen dann freilich auch die gemessenen Pulsationsvolumina in ihrer gemessenen Höhe kritisch

beurteilt werden. Denn die hypothetisch anzunehmende Tonusminderung der quergestreiften Muskulatur würde ebenso zu einer scheinbaren Vergrößerung der PV-Amplitude führen. Im Blick auf den hier verwendeten Quotienten PV/A müßte daher strenggenommen der Schluß auf eine Änderung der Gefäßdehnbarkeit insoweit eingeschränkt werden, als neben der Gefäßwand im engeren Sinne auch ein Gefäß-"Außenmantel" quergestreifter Muskulatur zum Tragen käme. Soweit allerdings die Änderungen des PV/A weniger aus Alterationen des PV als vielmehr aus solchen der Amplitude resultieren - und das ist bei unsern Ergebnissen der Fall - wird die gefundene Dehnbarkeitsänderung qualitativ weniger in Frage gestellt: die Bestimmung der Blutdruckamplitude ist nach DE MAREES (29) praktisch vom Druckankoppelungsproblem wenig betroffen.

5.93 Liefert also eine veränderte Druckankopplung - sofern man eine Tonussenkung der quergestreiften Augenmuskulatur unterstellt, die bei den relativ niedrigen verabreichten Medikamentendosen immerhin für unsere Untersuchungen unwahrscheinlich erscheint - eine denkbare Erklärung für die relativ stärkere Senkung der Druckwerte im kephalen Bereich, so kann doch mit den Methoden und Ergebnissen dieser Arbeit die Alternativmöglichkeit nicht ausgeschlossen werden, daß tatsächlich eine stärkere Änderung der Hämodynamik im kephalen Gebiet die ophthalmo-brachialen Differenzen verursacht. Am ehesten wäre wohl eine Kombination beider Möglichkeiten anzunehmen. Aus diesem Grund muß, vor allem unter therapeutischem Gesichtspunkt, das Risiko einer besonderen Verschlechterung der kephalen Kreislaufsituation auf dem Boden einer neuroleptischen Medikation in Betracht gezogen werden.

5.94 Ohnedies würden die nicht unbeträchtlichen Drucksenkungen im cerebralen wie in andern Kreislaufgebieten zu einer Verminderung der Durchblutungsgröße führen, wenn nicht physiologischerweise im Hirnbereich die Autoregulation der Gefäße weitgehend für die Konstanterhaltung des Blutdurchflusses sorgen könnte. Die Wirkungsbreite cerebraler Autoregulation ist aber gerade bei alten Patienten, die

im Zentrum dieser Überlegungen stehen, und ganz besonders bei Patienten mit nachgewiesener retinaler Gefäßsklerose, eingeengt. Infolge der höheren Wahrscheinlichkeit einer cerebralen Gefäßsklerose (sei sie klinisch latent oder manifest) ist nämlich die Reagibilität der Hirngefäße nur noch beschränkt gegeben (3). Dadurch bedingt wird die cerebrale Durchblutung vom Kreislaufzustand des gesamten Organismus mit höherem Lebensalter zunehmend abhängiger. Je nach dem Grad dieser Abhängigkeit wird also ein P_m-Abfall mit daraus resultierender Verringerung des arterio-venösen Druckgefälles eine entsprechende Minderung der Hirndurchblutung nach sich ziehen.

Gerade für Patienten, deren Gefäßsklerose aus dem Augenhintergrundsbefund ersichtlich war, ergibt sich diese Gefahr der cerebralen Dekompensation, da sich hier die Gefäßrigidität zusammen mit besonders hohem Druckabfall objektiv manifestiert hat. Zumindest in den Fällen einer extremen Kreislaufreaktion auf die Neuroleptika gelangt der Mitteldruck in die Nähe kritischer Werte: nach BERNSMEIER (3) hat eine Senkung des Mitteldrucks auf 120 mmHg bei fixiertem Hypertonus zwangsläufig eine Herabsetzung der cerebralen Durchblutung zur Folge: wir fanden im Feld der Hypertoniker eine Drucksenkung auf 101 mmHg.

Die statistischen Mittelwerte des Gesamtkollektivs zeigen freilich bedeutend niedrigere Differenzen. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß alle unsere Messungen am Tage, also bei verhältnismäßig angeregter Kreislaufsituation erfolgten. Will man die möglichen Folgen der neuroleptischen Medikation abschätzen, so sind auch die stärkeren Blutdruckschwankungen im 24-Stunden-Rhythmus, besonders also die nächtliche Depression (32), zu berücksichtigen.

Für die Frage, in welchem Maße die cerebrale Eigenregulation als suffizient zu betrachten ist, kann beim einzelnen Patienten möglicherweise die gemeinsame Beurteilung von PV/P, PV/A und Grad des Druckabfalls in Zusammenhang mit entsprechenden Druck-Volumen-Diagrammen von wesentlichem Nutzen sein. Da jedoch wegen des

Fehlens von quantitativen Aussagen über die cerebralen Widerstandsverhältnisse die Beurteilung der cerebralen Hämodynamik auf Grund ophthalmodynamographischer Messungen sehr problematisch ist, kann vorerst im Rahmen dieser Arbeit lediglich die nicht unbeträchtliche Gefährdung der cerebralen Durchblutung als Tendenz aus den Ergebnissen dieser ODG-Messungen abgelesen werden.

5.10 Therapeutische Konsequenzen:

5.101 Mit dem Aufzeigen der Risiken, die mit einer Neuroleptika-Therapie vor allem für die Hirndurchblutung im höheren Lebensalter heraufbeschworen werden können, stellt sich die Frage für den Therapeuten, wie weit die negativen Effekte durch die Dosishöhe und die Art der Neuroleptika mitbedingt sind.

Vergleicht man die verschiedenen verwendeten Pharmaka dieses Indikationssektors, so zeigt sich, daß die spezifische neuroleptische Wirkung offenbar bei der Gruppe der Butyrophenone nahezu völlig ohne die vegetativen Begleiterscheinungen im Kreislaufsektor erzielt wird. Diese pharmakologische Gruppe (Haloperidol, Triperidol, Glianimon) verblüfft geradezu durch die Eindeutigkeit, mit der sie sich in dieser Eigenschaft von den anderen, noch dazu weit weniger Potenten Neuroleptika abhebt. Damit wird zugleich die zuvor gestellte Frage nach der notwendigen Kopplung von spezifischer und kreislaufvegetativer Wirkung beantwortet: offenbar ist der Mechanismus der psychischen Wirkungskomponente unabhängig von dem der vegetativen. Außerdem aber wird deutlich, daß unter therapeutischem Aspekt diese Medikamentengruppe sich gerade für solche Patienten empfiehlt, deren Kreislaufsituation labil ist oder am Rande der Insuffizienz steht. Unter Berücksichtigung der in unserer Untersuchung zutage getretenen Risiken empfehlen sich diese Neuroleptika gerade zur Behandlung älterer Patienten.

5.102 Außer von der Art der Medikamente ist allerdings die Kreislaufwirkung bei den schwächer potenten Neuroleptika auch abhängig von der Dosierung: die Stärke der Nebenerscheinungen ist mit der Dosishöhe korreliert. Es bleibt aber eindeutig festzustellen, daß die Kreislaufänderungen bei den nieder- und mittelpotenten Neuroleptika,

auch mit niedrigen Dosen, weit über den Werten bei hochpotenten lagen. Als Mangel des hier vorgelegten Untersuchungsmaterials mag es empfunden werden, daß keiner der Patienten mit eigentlich hohen Dosen der schwächer potenten Neuroleptika mediziert wurde: alle verabreichten Dosen lagen unter dem Standard von 300 ≙ 300 mg Megaphen/die. Dieser Umstand kann jedoch nicht getrennt gesehen werden von der Auswahl unserer Patienten: mit dem höheren Lebensalter war zugleich vorgegeben, daß wir praktisch keine akuten Krankheitsbilder vorfanden, die eine höhere Dosierung erfordert hätten. Von daher erklärt sich auch, daß die von uns registrierten Blutdruckänderungen sich niedriger belaufen als bei experimentellen Untersuchungen nach Riva Rocci: dort wurden meist wesentlich höhere Dosen verwendet. So haben wir auch - glücklicherweise - keine "Demonstrationsfälle" aufzuweisen, mit deren Hilfe die Gefahr cerebraler Dekompensationserscheinungen sich praktisch hätte belegen lassen.

Der Autor hofft dennoch, unter Ausschöpfung der statistischen Möglichkeiten die wesentlichen Tendenzen, welche sich aus dem zur Verfügung stehenden Datenmaterial ablesen lassen, hinreichend plausibel aufgezeigt zu haben.

6. ZUSAMMENFASSUNG

6.1 Die Arbeit untersucht mit Hilfe ophthalmodynamographischer Vergleichsmessungen die kephalen Kreislaufänderungen bei Patienten höheren Lebensalters im Gefolge einer Neuroleptikatherapie. Zur Aufbereitung und statistischen Auswertung der ODG-Diagramme wurde ein weitgehend universell verwendbares Programm für den Einsatz elektronischer Datenverarbeitungsanlagen bei ODG-Untersuchungen entwickelt.

6.2 Es fanden sich die bereits in der Literatur beschriebenen Neuroleptika-bedingten Verminderungen von Mitteldruck und Blutdruckamplitude, ein geringer Anstieg der mittleren Pulsfrequenz und eine Vergrößerung des ophthalmischen sog. Pulsationsvolumens. Als Relativmaß für die mittlere Gefäßdehnbarkeit der intraorbitalen Arterien wurde der Quotient aus PV und Druckamplitude (PV/A) gebildet; ein Vergleich dieser Größe bei beiden Vergleichsmessungen konnte als eine der Ursachen der gefundenen Drucksenkung eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes wahrscheinlich machen. Daneben war jedoch auch eine Hemmung der Herzaktivität als Ursachenfaktor zu verzeichnen. Beide Faktoren wiesen eine Altersabhängigkeit in umgekehrter Weise auf: die Verminderung der Herzaktivität fällt vor allem bei älteren und herzgeschädigten Patienten ins Gewicht. Im Gegensatz dazu stand bei jüngeren Patienten die Abnahme des peripheren Gefäßwiederstandes im Vordergrund, die außerdem offenbar bei solchen Patienten potenziert wurde, die unter kontinuierlichem Einfluß von Theophyllin-Derivaten standen.

6.3 Die neu eingeführte Testgröße PV/P, als Maß für den Standardanstiegswinkel der ophthalmischen Hüll-Kurve, erwies sich statistisch

geeignet als Indikator einer kephalen Gefäßsklerose: Patienten, bei denen dieses Symptom objektiv gesichert war, zeigten niedrigere Werte dieser Größe als das Gesamtkollektiv.

6.4 Nachweisbar war eine Abhängigkeit der Kreislaufänderungen von der Dosierungshöhe bei Medikamenten, die sich pharmakologisch vom Phenothiazin oder Thioxanthen ableiten lassen. So erklärt sich auch, daß die mittleren Änderungen des Blutdrucks relativ gering waren: es wurden bei den untersuchten Patienten keine eigentlich hohen Neuroleptika-Dosen verabreicht. Hingegen erlaubt die Beurteilung der Extremfälle den deutlichen Hinweis auf die Gefahr einer cerebralen Dekompensation gerade bei älteren Patienten, die einer neuroleptischen Dauertherapie ausgesetzt werden.
Wie sich allerdings herausstellte, besteht in den geschilderten Auswirkungen ein gravierender Unterschied zwischen Phenothiazin- und Thioxanthenderivaten einerseits und Butyrophenonen andererseits: letztere scheinen vom Risiko einer Kreislaufdepression weitgehend frei zu sein. Es muß daher erwogen werden, ob dieser Medikamentengruppe bei der neuroleptischen Behandlung der Alterspatienten nicht eindeutig der Vorzug zu geben ist.

7. LITERATUR

1. BATTEGAY, R.: Nervenarzt 37, 552 (1966)
2. BERNSMEIER, A.: Z. f. Kreislaufforsch. 48, 278 (1959)
3. BERNSMEIER, A.: Verh. d. Ges. f. Kreislaufforschung 28, 137 (1962)
4. BERNSMEIER, A.: Med. Wschr. 87, 16 (62)
5. BETTELHEIM, H.: Wien. Klin. Wschr. 80, 960 (1968)
6. BLUMBERG, A.G.; D.F. KLEIN; M. POLLACK: J. psych. Res. 2, 51 (1964)
7. BRENNER, H.: Wien. Klin. Wschr. 78, 117 (1966)
8. CAVALLI-SFORZA, L.: "Biometrie", Stuttgart 1969 - II
9. DECKWITZ, R.: "Leitfaden der Psychopharmakologie", Stuttgart, 1967
10. DECKWITZ, R.: "Wirkungsprinzipien moderner Psychopharmaka" s. Heinrich
11. FINKE, J.: "Ophthalmodynamographie in Neurologie und Psychiatrie", Berlin, Heidelberg, New York 1966
12. FISCHBACH, R.; G. HARRER: "Die Ophthalmodynamographie" s. Quandt
13. GOTTSTEIN, U.: Med. Welt 16, 715 (1965)
14. HAASE, H.J.: "Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Substanzen", Düsseldorf 1969
15. HAGER, H.: Klin. Mbl. f. Augenhlkde. 141, 801 (1962)
16. HAGER, H.: Verh. d. Ges. f. Kreislaufforsch. 29, 212 (1963)
17. HAGER, H.: "Objektive elektrische Dynamometrie mit Hilfe des Bulbus-Orbita-Pulses", XVII. Concilium Ophthalmologicum 1958, Belgien
18. HASSENSTEIN, B. et al.: "Biokybernetik" in: FRANK, H. (hrsg.): "Kybernetik", Frankfurt (M.) 1966-IV

19. HEINRICH, K. (Hrsg.): "Pharmakopsychiatrische Probleme in Klinik und Praxis", Stuttgart, New York 1969

20. HEYCK, H.: Nervenarzt 33, 66 (1962)

21. HUSTON, J.R.; G.E. BELL: J. Americ. Med. Ass. 198, 16 (1966)

22. KALKHOFF, W.: Arch. exp. Path. 231, 568 (1957)

23. KANOWSKI, S.: Pharmakopsychiatrie 2, 119 (1969)

24. KLEINSORGE, H.; K. RÖSNER; H.H. WITTIG: Med. Klin. 50, 1451 (1955)

25. KLEINSORGE, H.; K. RÖSNER: "Die Phenothiazinderivat in der inneren Medizin", Jena 1956

26. LECSTMA, J.; K.L. KOENIG: Arch. ges. Psychiatrie 18, 137 (1968)

27. LINKE, H.: Dtsch. Gesundheitswesen 17, 1095 (1962)

28. LINKE, H.: Z. ärztl. Fortbildung 56, 805 (1962)

29. MAREES, H. DE: Zschr. Kreislauff. 58, 492 (1968)

30. MORTON, M.R.: Americ. J. of Psychiatric 124, 1585 (1968)

31. QUANDT, J. (hrsg.): "Die zerebralen Durchblutungsstörungen des Erwachsenenalters", Stuttgart, New York 1969 - II

32. SCHULTE, W.: "Gefahren extremer Pharmakotherapie in der Psychiatrie" in: KRANZ, H.; K. HEINRICH (Hrsg.): "Pharmako-psychiatrie und Psychopathologie", Stuttgart 1967

33. SIMON; MEYER: Klin. Wschr. 36 (1958)

34. SPITZBARTH, H.; H. BAUER; H. WEYLAND: Dtsch. med. Wschr. 80, 406 (1955)

35. STÖSSEL, K.; SACHS, G.: Psych. Neurol. Med. Psychol. 17, 135 (1965)

36. TÖLLE, R.: Med. Klin. 59, 801 (1964)

37. VILLA, J.L.; J. WERTHEIMER: Pharmakopsychiatrie 2, 129 (1969)

38. VOIGT, D.; G. BRÜSCHKE: Zschr. Alternsforsch. 22, 121 (1969)

39. WETTERER, E.: "Bau und Funktion des Gefäßsystems" in: KEIDEL, W.D. (Hrsg.): "Lehrbuch der Physiologie" Stuttgart 1967

40. WEZLER, K.; A. BÖGER: Erg. Physiol. 41, 292 (1939)

Es ist mir ein Anliegen, an dieser Stelle zu danken
Herrn Privatdozent Dr. J. Finke für die Anregung und Förderung dieser Arbeit,
Herrn Prof. Dr. Dr. W. Schulte und Herrn Direktor Dr. Krietsch für die wohlwollende Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten in ihren Häusern,
Herrn Dr. E. Biniek für die freundliche Hilfestellung bei der Organisation und klinischen Befunderhebung,
Fräulein R. Schwarz, die mit geübter Hand für die Genauigkeit der ophthalmodynamographischen Meßergebnisse sorgte,
nicht zuletzt Herrn Professor Dr. K. Barbey, Hannover, für kritische Hinweise zur Methode
und Herrn Professor Dr. R. Jakob für die Übernahme des Korreferats.
Für die zuvorkommende technische Unterstützung ist schließlich der Firma Boucke, Tübingen, insbesondere Herrn Otto zu danken.

Lebenslauf

Am 20. Dezember 1943 wurde ich, Bernd Bornscheuer, als viertes Kind des damaligen Studienrates Dr. Wilhelm Bornscheuer und seiner Ehefrau Else, geb. Becker, in Detmold/Lippe geboren. Nach der Grundschule wurde ich im Frühjahr 1954 in den altsprachlich-humanistischen Zweig des Leopoldinum I zu Detmold aufgenommen. Nach neunjähriger Gymnasialzeit legte ich dort im März 1963 die Reifeprüfung ab.

Von April 1963 bis März 1965 leistete ich einen zweijährigen Wehrdienst bei der Sanitätstruppe mit zweimonatigem Krankenpflegedienst ab. Anschließend begann ich im Sommersemester 1965 an der Universität Tübingen das Medizinstudium. Das erste klinische Studiensemester verbrachte ich an der Universität Innsbruck im Wintersemester 1967/68 und kehrte dann im Sommer 1968 zur Fortsetzung meines Studiums nach Tübingen zurück.

Neben meinem Universitätsstudium befaßte ich mich, abgesehen von Famulaturen, seit dem Herbst 1968 wiederholt mit theoretischen und praktischen Problemstellungen der elektronischen Datenverarbeitung im medizinischen Sektor. So sammelte ich insbesondere spezielle Erfahrungen während einer Datenflußanalyse, die ich im Auftrag eines Industrieunternehmens im Frühjahr 1970 selbständig an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg durchführte. Später arbeitete ich auch während zeitweiser Mitarbeit an einem Projekt der Klinikorganisation in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen mit.

Seit meiner Heirat im Mai 1970 lebe ich zusammen mit meiner Ehefrau in Tübingen, wo ich am 27. Juli 1971 das Medizinische Staatsexamen ablegte.